(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0091331
(43) 공개일자 2025년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 515/18 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07D 513/18 (2006.01) *C07D 513/22* (2006.01)
C07D 515/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 515/18 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011035
(22) 출원일자(국제) 2023년09월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/073543
(87) 국제공개번호 WO 2024/054840
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
63/404,440 2022년09월07일 미국(US)

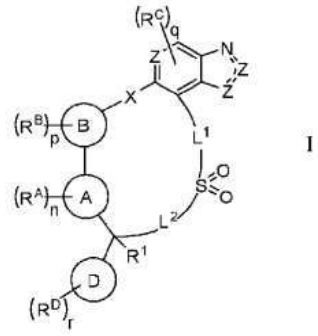
(71) 출원인
시오나 테라퓨틱스 인크.
미국 02451 매사추세츠 월섬 스위트 500 히코리 드라이브 21
젠자임 코포레이션
미국 메사추세츠주 02141 캠브리지 워터 스트리트 450
(72) 발명자
리아오, 쥔카이
미국 02451 매사추세츠 월섬 히코리 드라이브 21 스위트 500 시오나 테라퓨틱스 내
마코, 존 이.
미국 02451 매사추세츠 월섬 히코리 드라이브 21 스위트 500 시오나 테라퓨틱스 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 **거대환식 화합물, 조성물, 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 특히, CFTR 조절제로서 화학식 I(I)의 화합물, 약제학적 조성물, 및 이를 제조하고 사용하는 방법을 포함한다:



I

(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07D 513/18 (2013.01)
C07D 513/22 (2013.01)
C07D 515/22 (2013.01)

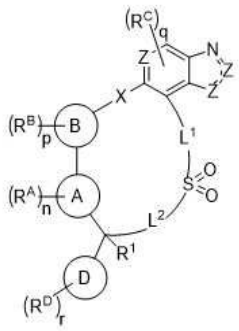
(72) 발명자
토팔로프, 조지
미국 02451 매사추세츠 월섬 히코리 드라이브 21 스위트 500 시오나 테라퓨틱스 내
먼슨, 마크
미국 02451 매사추세츠 월섬 히코리 드라이브 21 스위트 500 시오나 테라퓨틱스 내
투라이라트남, 수칸티니
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
히르트, 브래드포드
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
가오, 종리
미국 02451 매사추세츠 월섬 히코리 드라이브 21 스위트 500 시오나 테라퓨틱스 내
헐버트, 그레고리 도널드
미국 02451 매사추세츠 월섬 히코리 드라이브 21 스위트 500 시오나 테라퓨틱스 인크. 내
굿, 앤드류
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
바즈, 로이
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
리우, 진위
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
리, 이
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
루빈스키, 아나톨리
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
코테, 미하엘
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
보르헤르딩, 다비드
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
베르나르델리, 패트릭
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
제네부아 보렐라, 아리엘
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
코사넬, 프랭크
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
드빌레, 잉그리드
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
니콜라이, 에릭
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
슬로윈스키, 프랭크
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
톰슨, 파비앙
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
슈빙크, 로타르
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
글롬빅, 하이너
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
귀스레겐, 슈테판
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
포데슈바, 미하엘
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
라켈만, 닐스
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내
루프, 스벤
프랑스 75017 파리 아브뉘 드 라 그랑 아르메 46 사노피 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I

여기서

L^1은 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 -O-, $-N(R^2)$-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, , 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고;

L^2는 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 $-C(CD_3)_2$-, -O-, $-N(R^2)$-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, $-S(O)_2$-, 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고;

고리 A는 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이고;

고리 B는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 6-원 헤테로아릴이고;

고리 D는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴이고;

X는 -O-, -S-, $-CH_2$-, -C(OH)H-, $-CHCH_3$, -SO-, -CO-, $-SO_2$-, -CFH-, $-CF_2$-, 및 $-N(R^2)$-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^A는 독립적으로 할로겐, 시아노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^B는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^C는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^D는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $-C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각 R^D는 R^d의 1-6가지 경우로 임의적으로 치환되고;

여기서 R^D의 2가지 경우는 함께 취하여 임의적으로 치환된 5-7 원 탄소환식 고리, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

각 R^d는 독립적으로 수소, -OH, $-CD_3$, $-C(O)N(R^2)_2$, $C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-S(O)_2R^2$ 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 수소, 시아노, $-OR^2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족, N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-6-원 헤테로사이클릴, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^2는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, -OH, C_1-C_6 알콕시, $-S(O)_2$(임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족)로부터 선택되고;

각 Z는 독립적으로 -CH=, -N= 또는 -NH-이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1 2, 또는 3이고;

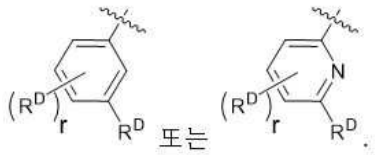
r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 D가 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 피리딘인, 화합물.

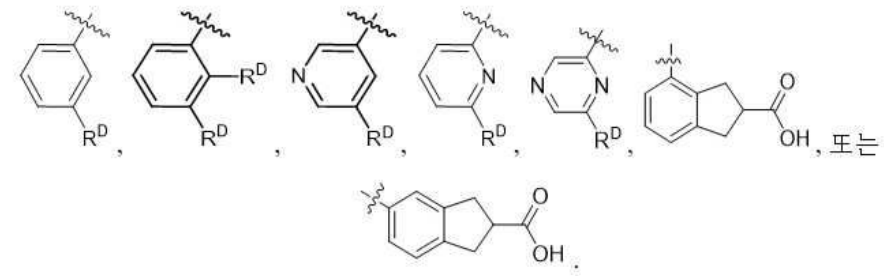
청구항 3

제2항에 있어서, 고리 D가 다음인, 화합물:



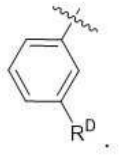
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D가 다음인, 화합물:



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D가 다음인, 화합물:



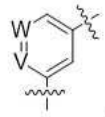
.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 임의적으로 치환된 페닐, 임의적으로 치환된 피리딘, 또는 임의적으로 치환된 피리돈인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 다음인, 화합물:



,

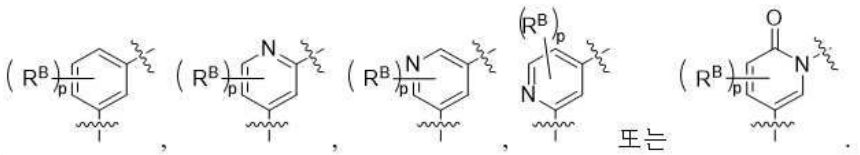
여기서

W는 -CH=, -C(R^B)= 또는 -N=이고;

V는 -CH=, -C(R^B)= 또는 -N=이다.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 다음인, 화합물:

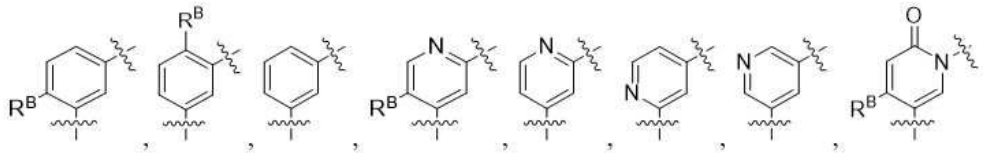


또는

.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 다음인, 화합물:

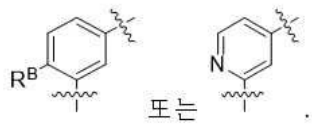


,또는

.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 다음인, 화합물:



청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^B가 할로겐 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물.

청구항 12

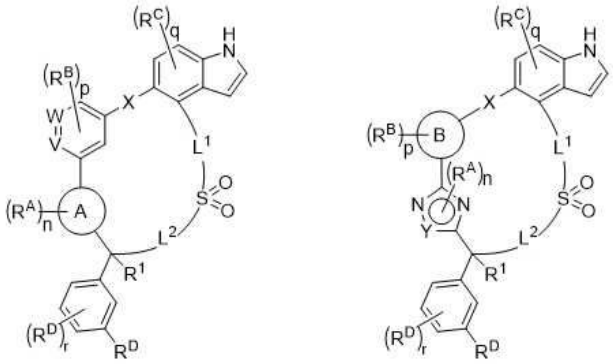
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^B가 할로겐인, 화합물.

청구항 13

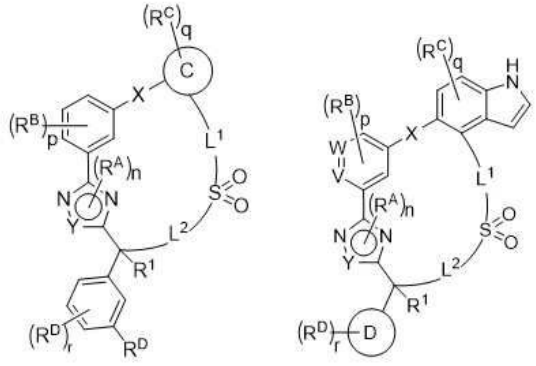
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^B가 플루오로인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-a), (I-b), (I-c) 또는 (I-d)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-a), (I-b), 또는



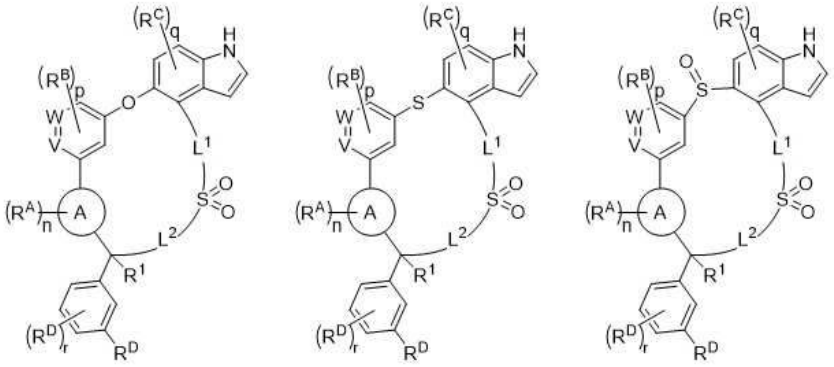
(I-c) (I-d)

여기서

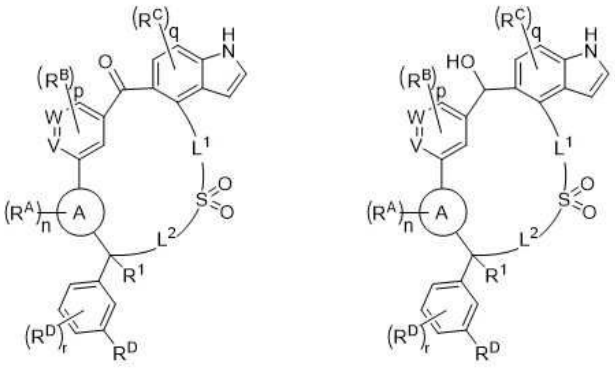
Y는 C 또는 N임.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-a1), (I-a2), (I-a3), (I-a4), 또는 (I-a5)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



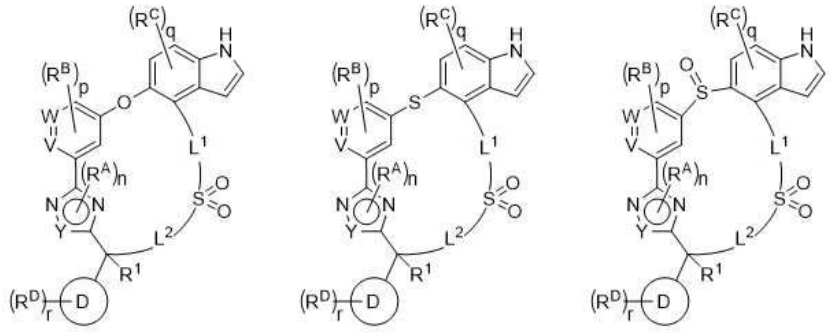
(I-a1), (I-a2), (I-a3),



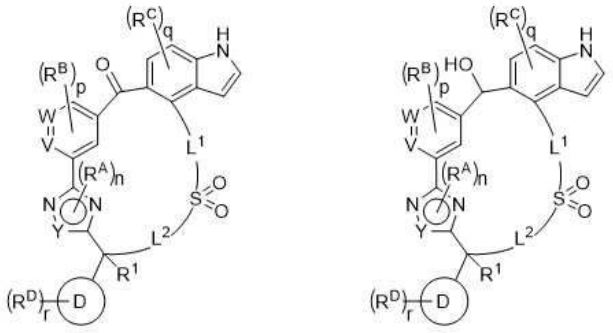
(I-a4), 또는 (I-a5).

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-d1), (I-d2), (I-d3), (I-d4), 또는 (I-d5)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-d1) (I-d2) (I-d3)



(I-d4) 또는 (I-d5).

청구항 17

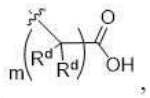
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 임의적으로 치환된 인돌, 임의적으로 치환된 인다졸, 임의적으로 치환된 벤즈이미다졸, 임의적으로 치환된 6-아자인돌, 및 임의적으로 치환된 7-아자인돌로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 임의적으로 치환된 인돌인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^D의 적어도 한가지 경우는 다음인, 화합물:



여기서

각 R^d는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 메틸, -OH, -OMe, 또는 $-CD_3$으로부터 선택되고;

여기서, R^d의 2가지 경우는 그들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있고;

m은 0, 1, 2, 또는 3임.

청구항 20

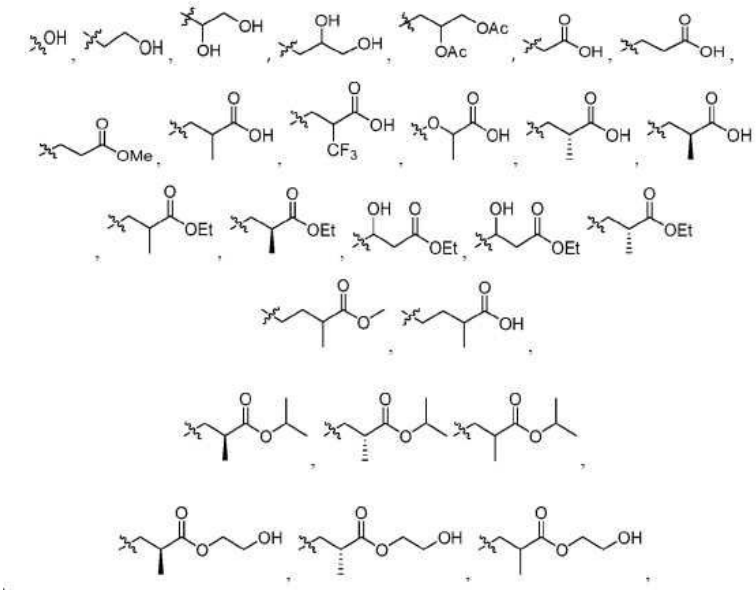
제16항에 있어서, 각 R^d가 독립적으로 수소, 메틸, $-CF_3$, $-CF_2H$, 또는 $-CFH_2$로부터 선택되는 것인, 화합물.

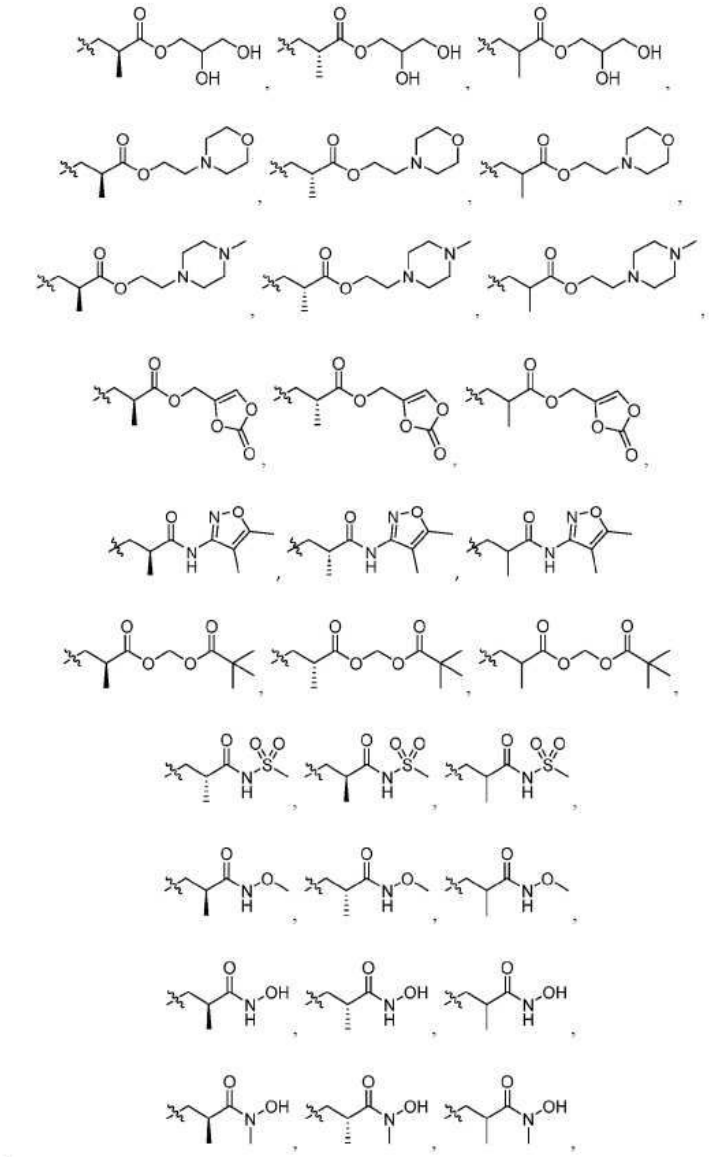
청구항 21

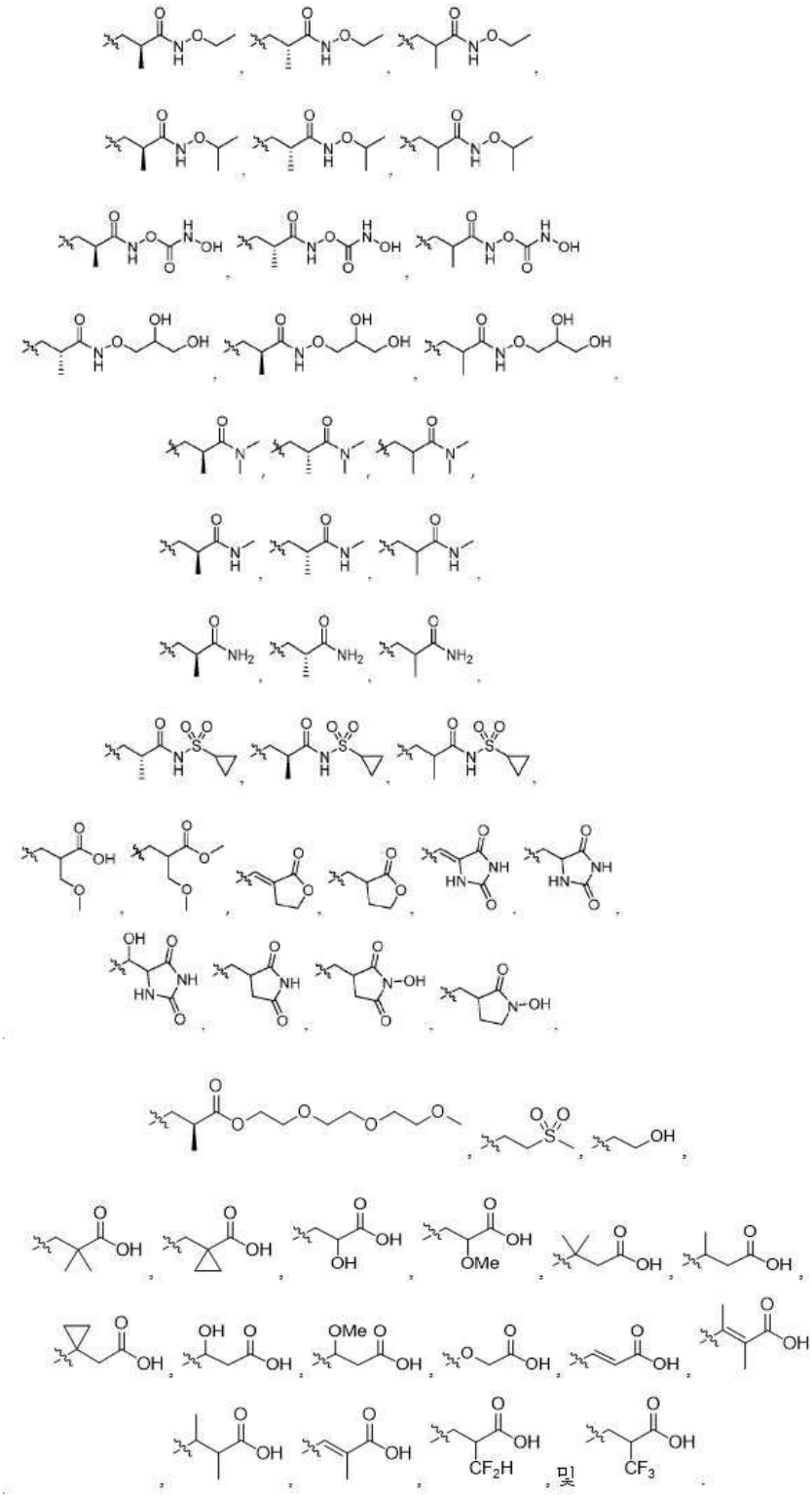
제17항에 있어서, 각 R^d가 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^D의 적어도 한가지 경우는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:

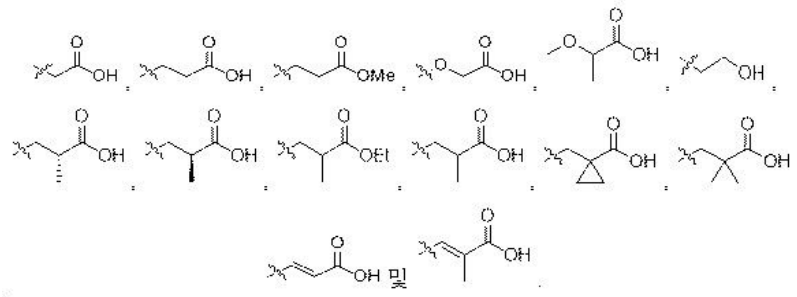






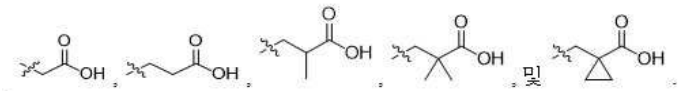
청구항 23

제19항에 있어서, 적어도 한가지 경우의 R^D가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물:



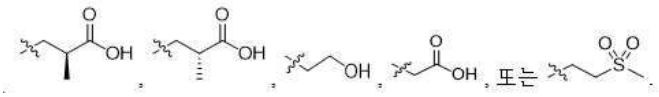
청구항 24

제20항에 있어서, R^D가 다음인, 화합물:



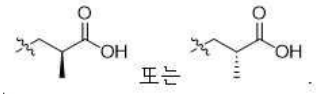
청구항 25

제21항에 있어서, R^D가 다음인, 화합물:



청구항 26

제21항에 있어서, R^D가 다음인, 화합물:



청구항 27

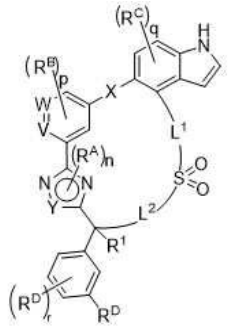
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 옥사졸, 티아졸, 및 1, 2, 4 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^A가 독립적으로 수소, 메틸 및 $-CD_3$으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-e)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-e).

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이고 L^2가 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이고, L^2의 메틸렌 단위 중 하나가 -O-로 임의적으로 대체되는 것인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 1-3가지 경우의 메틸로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이고, L^2가 C_{1-6} 알킬렌 쇄이고, L^2의 메틸렌 단위 중 하나가 -O-로 임의적으로 대체되고 L^2가 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 비치환된 C_2 알킬렌 쇄인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, L^2가 C_5 알킬렌 쇄이고, L^2의 메틸렌 단위 중 하나가 -O-로 임의적으로 대체되고 L^2가 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 34

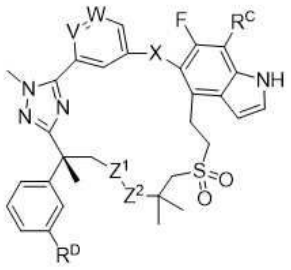
제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, L^2가 C_5 알킬렌 쇄이고, L^2가 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, L^2가 C_5 알킬렌 쇄이고, L^2가 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 화학식 (I-f)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



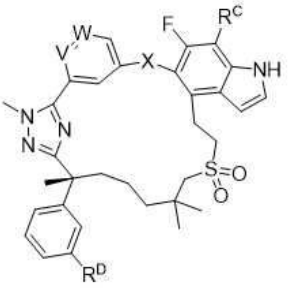
(I-f),

여기서 Z^1은 $-CH_2-$ 또는 -O-이고;

Z^2는 $-CH_2-$ 또는 -O-임.

청구항 37

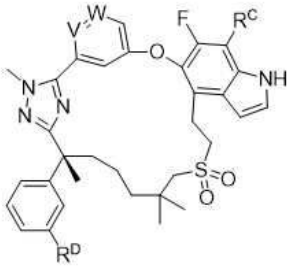
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-g)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



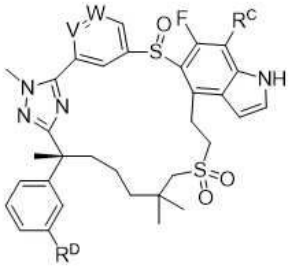
(I-g).

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-g1) 또는 (I-g2)의 화합물 또는 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



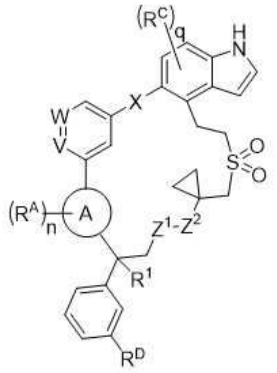
또는



(I-g1) (I-g2).

청구항 39

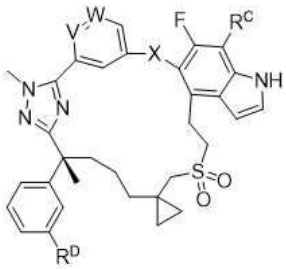
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-h)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-h).

청구항 40

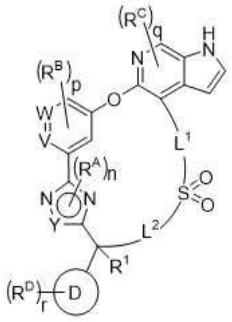
제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-i)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-i).

청구항 41

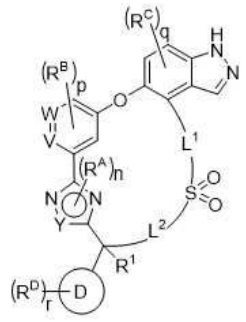
제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-j)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-j).

청구항 42

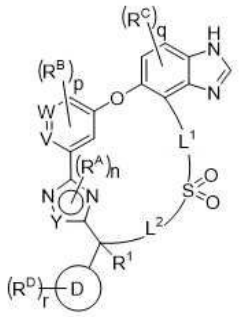
제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-k)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-k).

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (I-m)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:



(I-m).

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 -O-이고 Z^2가 $-CH_2-$인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 $-CH_2-$이고 Z^2가 -O-인, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 $-CH_2-$이고 Z^2가 $-CH_2-$인, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족인, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 임의적으로 치환된 메틸 또는 $-CD_3$인, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^d가 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^d의 적어도 하나는 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족인, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R^d가 메틸인, 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^A가 독립적으로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족인, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^A가 독립적으로, 메틸 또는 $-CD_3$인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^C가 할로겐인, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^C가 독립적으로 플루오로 또는 클로로인, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항에 중 어느 한 항에 있어서, R^D가 -COOH인, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R^D가 할로겐인, 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^D가 플루오로인, 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^C가 수소인, 화합물.

청구항 60

표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제61항의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 CFTR 매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 낭포성 섬유증, 천식, 흡연 유발 COPD, 만성 기관지염, 부비동염, 변비, 췌장염, 췌장 부전증, 선천성 양측 정관형성 부전증(CBAVD)에 의해 유발된 남성 불임, 경미한 폐 질환, 특발성 췌장염, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(ABPA), 간 질환, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 혈

액응고-섬유소용해 결핍증, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 혈관부종, 지질 처리 결핍증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 1형 킬로미크론혈증, 무베타지질단백혈증, 리소좀 저장 질환, I-세포 질환/가성 헐러, 뮤코다당질축적증, 샌드호프병/테이-삭스병, 크리글러-나자르 II형, 다발성내분비병증/고인슐린혈증, 진성 당뇨병, 라론 왜소증, 밀레오퍼옥시다제 결핍증, 원발성 부갑상선기능항진증, 흑색종, 글리칸증 CDG 1형, 선천성 갑상선기능저하증, 골형성 부전증, 선천성 저피브리노겐혈증, ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경물리학적 DI, 신원성 DI, 샤르코 마리 투스 증후군, 펠리제우스 메르츠바하병, 신경퇴행성 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 진행성 핵상 마비, 픽병, 여러 폴리글루타민 신경 장애, 헌팅톤병, 척수소뇌성 운동실조증 I형, 척수 및 구근 근위축증, 치아적핵창백루이체, 근긴장성 이영양증, 전염성 해면상뇌병증, 유전성 크로이츠펠트 야콥병, 파브리병, 슈트로이슬러 샤잉커 증후군, COPD, 안구건조증, 쇼그렌병, 골다공증, 골감소증, 뼈 치유 및 뼈 성장, 뼈 회복, 뼈 재생, 뼈 흡수 감소, 뼈 침착 증가, 고함스 증후군, 염화물 통로병, 선천성 근긴장증, 바터 증후군 III형, 덴트병, 병적놀람증, 간질, 병적놀람증, 리소좀 저장 질환, 안젤만 증후군, 원발성 섬모 운동이상증(PCD), 역위를 동반한 PCD, 역위를 동반하지 않는 PCD 및 섬모 결여증으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 낭포성 섬유증, 선천성 양측 정관형성 부전증(CBAVD), 급성 재발성, 또는 만성 췌장염, 파종성 기관지확장증, 천식, 알레르기성 폐 아스페르길루스증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 만성 부비동염, 안구 건조증, 단백질 C 결핍증, 무베타지질단백혈증, 리소좀 저장 질환, 1형 킬로미크론혈증, 경미한 폐 질환, 지질 처리 결핍증, 1형 유전성 혈관부종, 혈액응고-섬유소용해, 유전성 혈색소침착증, CFTR 관련 대사 증후군, 만성 기관지염, 변비, 췌장 부전증, 유전성 폐기종, 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 낭포성 섬유증인, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제61항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 낭포성 섬유증을 치료하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 상염색체 열성 장애인 낭포성 섬유증(Cystic fibrosis, CF)은 cAMP-활성화 원형질막 염화물 채널인 낭포성 섬유증 막관통 전도도 조절제(CFTR)의 기능적 결핍으로 인해 야기되며, 이는 폐 및 다른 합병증을 초래한다. CFTR을 암호화하는 유전자는 식별 및 서열분석되었다(Gregory, R. J. 등 (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. 등 (1990) Nature 347:358-362 참조), (Riordan, J. R. 등 (1989) Science 245:1066-1073). ATP 결합 카세트(ABC) 슈퍼패밀리의 구성원인 CFTR은 2개의 6개 막 스패닝 도메인(MSD1 및 MSD2), 2개의 뉴클레오티드 결합 도메인(NBD1 및 NBD2), 조절 영역(R) 및 4개의 세포질 루프(CL1-4)로 구성된다. CFTR 단백질은 주로 염화물, 중탄산염, 및 티오시아네이트를 포함하여 음이온을 세포 내외로 전도하는 기능을 하는 상피 세포의 정단막에 위치한다. CFTR은 상피 나트륨 채널 ENaC를 포함하여 다른 전해질 채널에 대한 조절 역할을 할 수 있다.

[0002] 낭포성 섬유증 환자에서, CFTR의 부재 또는 기능장애는 외분비샘 기능장애 및 췌장 기능부전 및 흡수장애, 뿐만 아니라 폐의 비정상적인 점액섬모 청소율(mucociliary clearance), 점액형성(mucostasis), 만성 폐 감염 및 염증, 폐 기능 감소 및 궁극적으로 호흡 부전(respiratory failure)을 특징으로 하는 다계통 질환으로 이어진다.

[0003] 1,900개 초과의 돌연변이가 CFTR 유전자에서 식별되었지만, 각 CFTR 돌연변이가 채널 기능에 어떻게 영향을 미

칠 수 있는지에 대한 상세한 이해는 소수에 대해서만 알려져 있다. (Derichs, European Respiratory Review, 22:127, 58-65(2013)). 가장 빈번한 CFTR 돌연변이는 첫번째 뉴클레오티드 결합 도메인(NBD1)의 잔기 508에서 페닐알라닌의 프레임 내 결실(ΔF508)이다. 낭포성 섬유증 환자의 70% 이상이 적어도 하나의 CFTR 대립유전자의 잔기 508에서 결실을 갖는다. 이 핵심 페닐알라닌의 상실은 NBD1을 생리학적 온도에서 형태학적으로 불안정하게 만들고 NDB1과 CFTR의 두번째 막관통 도메인(ICL4) 사이에서 도메인간 계면의 무결성을 손상시킨다. ΔF508 돌연변이는 원형질막으로 수송되기 보다, 대신에 소포체(endoplasmic reticulum)에서 유지되고 유비퀴틴-프로테아좀 시스템에 의해 분해를 위해 표적화되는 잘못 접힌 CFTR 단백질 생산을 유발한다.

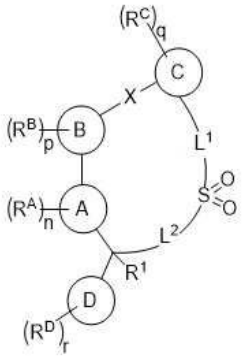
[0004] 원형질막에서 기능적 CFTR 채널의 상실은 이온 항상성 및 기도 표면 수화를 방해하여 폐 기능 감소로 이어진다. 섬모주위 액체 부피가 감소되고 점액 점도가 증가하면 점액섬모 청소율을 지연시켜 만성 감염 및 염증을 초래한다. 폐에서, CFTR 기능 상실은 변경된 음이온 전도도의 하류에 수많은 생리학적 효과를 야기하여 췌장, 장 및 담낭과 같은 추가적인 기관의 기능장애를 초래한다.

[0005] CFTR 잘못 접힘 및 교정의 기계적 측면을 연구함으로써, 소분자는 안정화제로서 작용할 수 있는 CF 조절제로 식별되었다.

[0006] CFTR을 조절하는 화합물의 식별에도 불구하고, 이 치명적인 질환에 대한 치유는 없으며 신규 화합물 및 신규 치료 방법에 대한 식별이 필요할 뿐만 아니라 환자에서 낭포성 섬유증 및 다른 CFTR 매개 병태 및 질환을 치료하거나 이의 중증도를 완화하기 위한 신규 방법도 필요하다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 화학식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



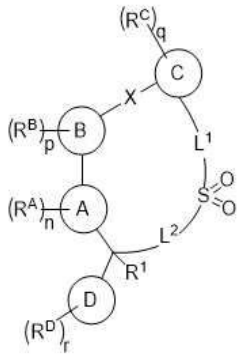
A

[0008]

[0009] 추가적으로, 본 개시내용은 특히, 약제학적 조성물, 화학식 A의 화합물의 사용 방법 및 제조 방법을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



A

[0011]

[0012] 여기서

[0013] L^1은 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 -O-, -N(R^2), -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, , 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고;

[0014] L^2는 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 -C(CD_3)$_2$-, -O-, -N(R^2), -C(O)-, -S-, -S(O)-, - 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, -S(O)$_2$-, 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고;

[0015] 고리 A는 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이고;

[0016] 고리 B는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 6-원 헤테로아릴이고;

[0017] 고리 C는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 5-10-원 헤테로아릴이고;

[0018] 고리 D는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴이고;

[0019] X는 -O-, -S-, -CH_2-, -C(OH)H-, -SO-, -CO-, -SO_2-, -CFH-, -CF_2-, 및 -N(R^2)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] 각 R^A는 독립적으로 할로겐, 시아노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 -CD_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] 각 R^B는 독립적으로 할로겐, 시아노, -C(O)N(R^2)$_2$, C(O)OR^2, -OR^2, -N(R^2)$_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] 각 R^C는 독립적으로 할로겐, 시아노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시이고;

[0023] 각 R^D는 독립적으로 할로겐, 시아노, -C(O)N(R^2)$_2$, -C(O)OR^2, -OR^2, -N(R^2)$_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각 R^D는 1-6가지 경우의 R^d로 임의적으로 치환되고;

[0024] 각 R^d는 독립적으로 수소, -OH, -CD_3, -C(O)N(R^2)$_2$, C(O)OR^2, -OR^2, -N(R^2)$_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고

[0025] R^1은 수소, 시아노, -OR^2, -(CH_2)$_{0-3}$N(R^2)$_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족, 및 -CD_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] 각 R^2는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, -OH, C_1-C_6 알콕시, -S(O)$_2$(임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족)로부터 선택되고;

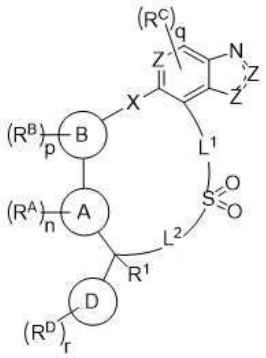
[0027] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0028] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0029] q는 0, 1 또는 2이고;

[0030] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0031] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0032] I

[0033] 여기서

[0034] L^1은 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 -O-, $-N(R^2)$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, , 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고;

[0035] L^2는 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 $-C(CD_3)_2$-, -O-, $-N(R^2)$-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, $-S(O)_2$-, 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고;

[0036] 고리 A는 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이고;

[0037] 고리 B는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 6-원 헤테로아릴이고;

[0038] 고리 D는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴이고;

[0039] X는 -O-, -S-, $-CH_2$-, -C(OH)H-, $-CHCH_3$, -SO-, -CO-, $-SO_2$-, -CFH-, $-CF_2$-, 및 $-N(R^2)$-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0040] 각 R^A는 독립적으로 할로겐, 시아노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] 각 R^B는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0042] 각 R^C는 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] 각 R^D는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $-C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터

선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각 R^D는 1-6가지 경우의 R^d로 임의적으로 치환되고;

[0044] 여기서 R^D의 2가지 경우는 함께 취하여 임의적으로 치환된 5-7 원 탄소환식 고리, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0045] 각 R^d는 독립적으로 수소, -OH, $-CD_3$, $-C(O)N(R^2)_2$, $C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-S(O)_2R^2$ 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0046] R^1은 수소, 시아노, $-OR^2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족, N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-6-원 헤테로사이클릴, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] 각 R^2는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, -OH, C_1-C_6 알콕시, $-S(O)_2$(임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족)로부터 선택되고;

[0048] 각 Z는 독립적으로 -CH=, -N= 또는 -NH-이고;

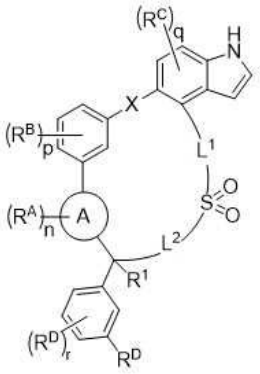
[0049] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0050] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

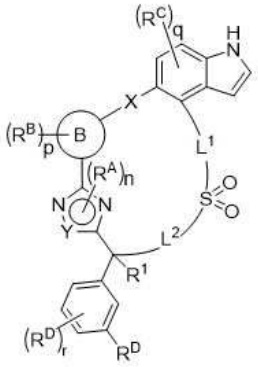
[0051] q는 0, 1 2, 또는 3이고;

[0052] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

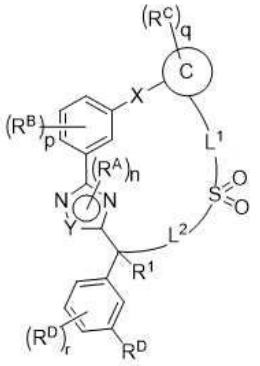
[0053] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I-a, I-b, I-c, 또는 I-d의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



(I-a),

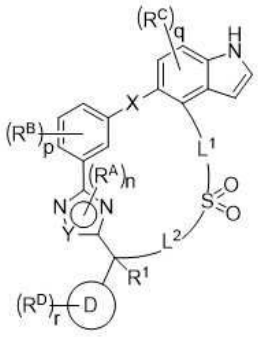


(I-b),



(I-c)

또는

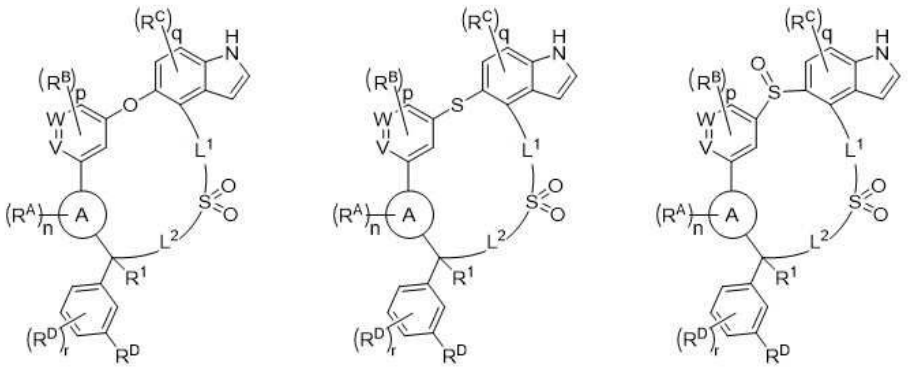


(I-d)

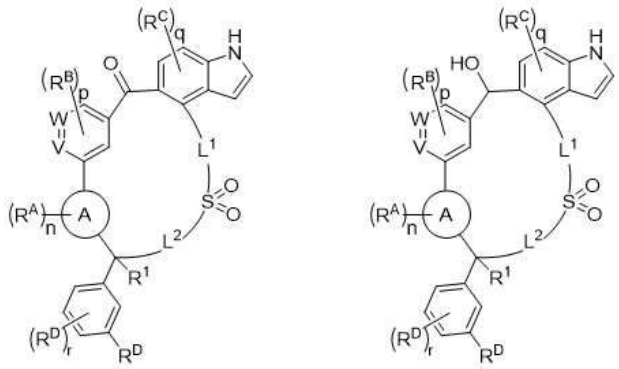
[0054]

[0055] 여기서 고리 A, 고리 B, 고리 C, 고리 D, L^1, L^2, X, Y, R^1, R^A, R^B, R^C, R^D, n, p, q, 및 r은 본원에 정의되어 있다.

[0056] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-a1), (I-a2), (I-a3), (I-a4), 또는 (I-a5)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



(I-a1), (I-a2), (I-a3),

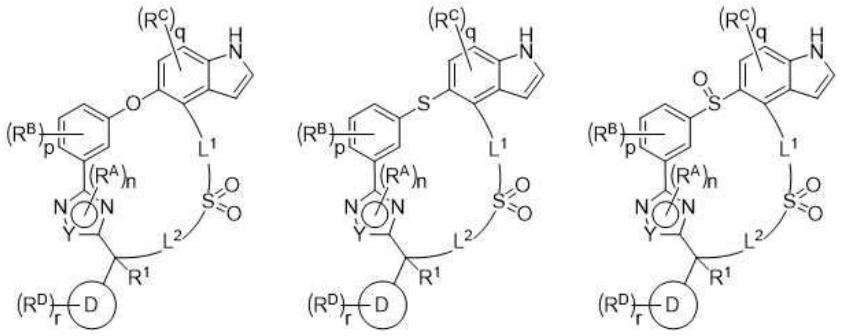


(I-a4), 또는 (I-a5)

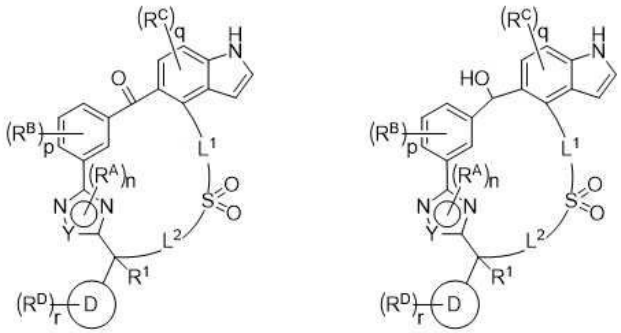
[0057]

[0058] 여기서 고리 A, L^1, L^2, W, V, R^1, R^A, R^B, R^C, R^D, n, p, q, 및 r은 본원에 정의되어 있다.

[0059] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-d1), (I-d2), (I-d3), (I-d4), 또는 (I-d5)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



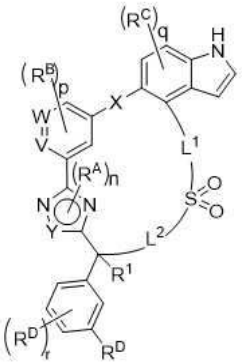
(I-d1) (I-d2) (I-d3)



[0060]

[0061] 여기서 고리 D, L^1, L^2, Y, R^1, R^A, R^B, R^C, R^D, n, p, q, 및 r은 본원에 정의되어 있다.

[0062] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (I-e)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

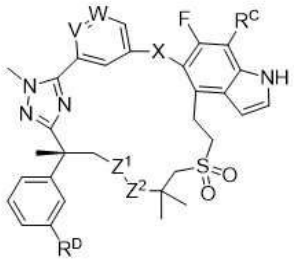


I-e

[0063]

[0064] 여기서 L^1, L^2, V, W, X, Y, R^1, R^A, R^B, R^C, R^D,n, p, q, 및 r은 본원에 정의되어 있다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I-f의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

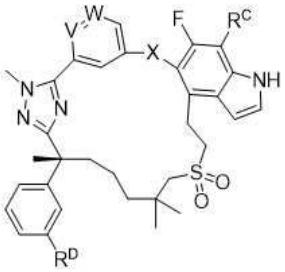


I-f

[0066]

[0067] 여기서 V, W, X, Z^1, Z^2, R^C, 및 R^D는 본원에 정의되어 있다.

[0068] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I-g의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

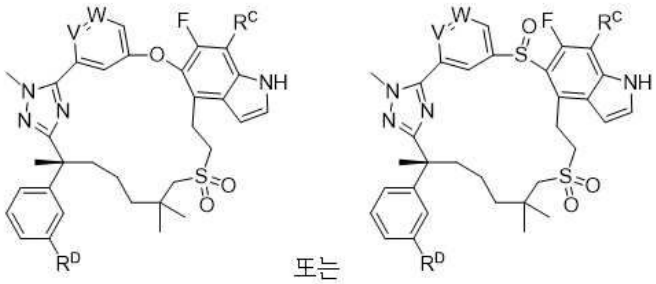


I-g

[0069]

[0070] 여기서 V, W, X, R^C, 및 R^D는 본원에 정의되어 있다.

[0071] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (I-g1) 또는 (I-g2)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



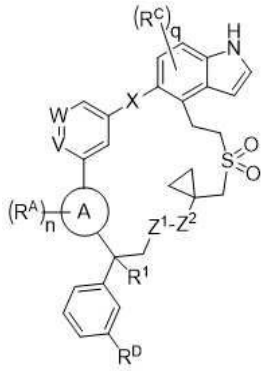
또는

(I-g1) (I-g2)

[0072]

[0073] 여기서 V, W, R^C, 및 R^D는 본원에 정의되어 있다.

[0074] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I-h의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

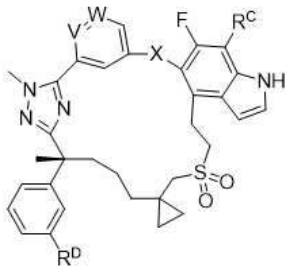


I-h

[0075]

[0076] 여기서 고리 A, W, V, X, Z^1, Z^2, R^1, R^A, R^C, R^D, n, 및 q는 본원에 정의되어 있다.

[0077] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I-i의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



I-i

[0078]

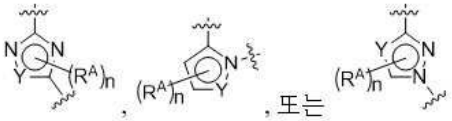
[0079] 여기서 고리 A, V, W, X, R^1, R^C, 및 R^D는 본원에 정의되어 있다.

[0080] *고리 A*

[0081] 일부 구현예에서, 고리 A는 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 1개의 질소 원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 2개의 질소 원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 3개의 질소 원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다.

[0082] 일부 구현예에서, 고리 A는 푸란, 피롤, 티오펜, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 및 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 푸란, 피롤, 티오펜, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 및 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 이미다졸, 피라졸, 및 트리아졸로 이루어진 그라운드(ground)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 이미다졸 및 트리아졸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

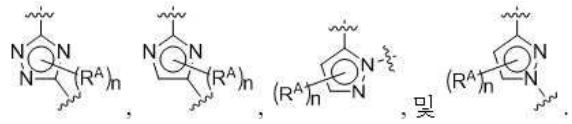
[0083] 일부 구현예에서, 고리 A는 다음과 같다:



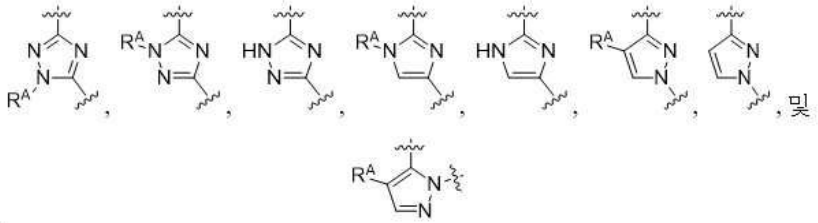
[0084]

[0085] 여기서 Y는 C 또는 N이다.

[0086] 일부 구현예에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0087] 

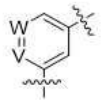
[0088] 일부 구현예에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0089] 

[0090] *고리 B*

[0091] 일부 구현예에서, 고리 B는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 6-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 B는 임의적으로 치환된 페닐, 임의적으로 치환된 피리딘, 또는 임의적으로 치환된 피리돈이다. 일부 구현예에서, 고리 B는 임의적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 고리 B는 임의적으로 치환된 피리딜이다. 일부 구현예에서, 고리 B는 임의적으로 치환된 피리돈이다. .

[0092] 일부 구현예에서, 고리 B는 다음과 같다:

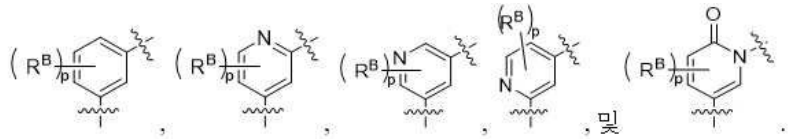
[0093] 

[0094] 여기서

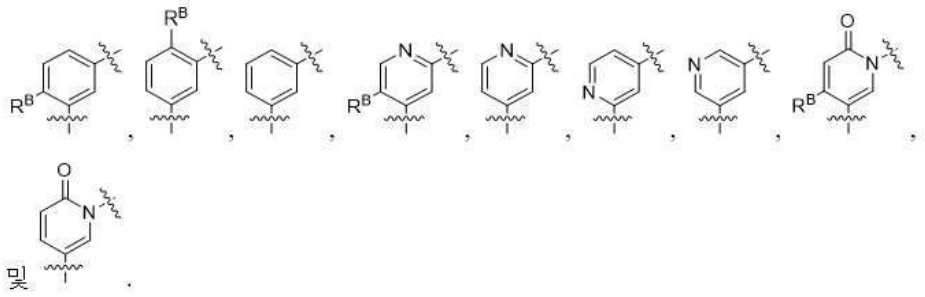
[0095] W는 -CH=, -C(R^B)= 또는 -N=이고;

[0096] V는 -CH=, -C(R^B)= 또는 -N=이다.

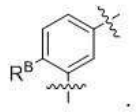
[0097] 일부 구현예에서, 고리 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0098] 

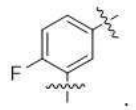
[0099] 일부 구현예에서, 고리 B는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0100] 

[0101] 일부 구현예에서, 고리 B는 다음과 같다:

[0102] 

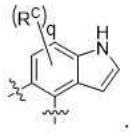
[0103] 일부 구현예에서, 고리 B는 다음과 같다:

[0104] 

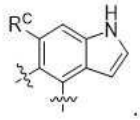
[0105] *고리 C*

[0106] 일부 구현예에서, 고리 C는 O, S, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 C는 O, S, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 9-10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 C는 임의적으로 치환된 인돌, 임의적으로 치환된 인다졸, 임의적으로 치환된 벤즈이미다졸, 임의적으로 치환된 6-아자인돌, 및 임의적으로 치환된 7-아자인돌로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 C는 임의적으로 치환된 인돌이다.

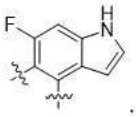
[0107] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0108] 

[0109] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0110] 

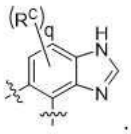
[0111] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0112] 

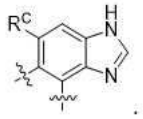
[0113] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0114] 

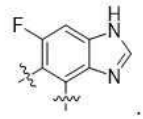
[0115] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0116] 

[0117] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0118] 

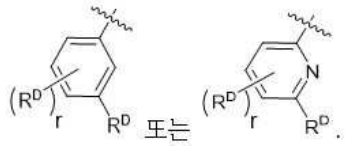
[0119] 일부 구현예에서, 고리 C는 다음과 같다:

[0120] 

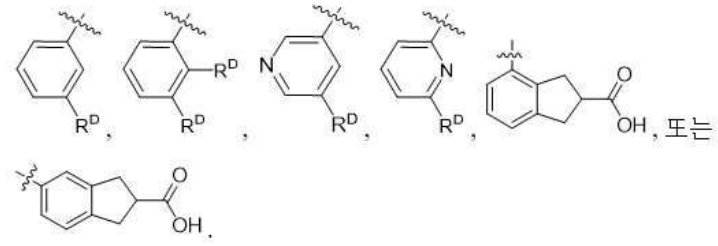
[0121] *고리 D*

[0122] 일부 구현예에서, 고리 D는 임의적으로 치환된 페닐 또는 O, S, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 D는 임의적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 고리 D는 O, S, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 D는 O, S, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 D는 O, S, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서 고리 D는 임의적으로 치환된 피리딘이다.

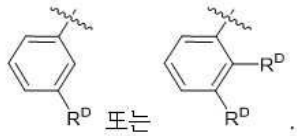
[0123] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0124] 

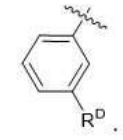
[0125] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0126] 

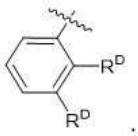
[0127] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0128] 

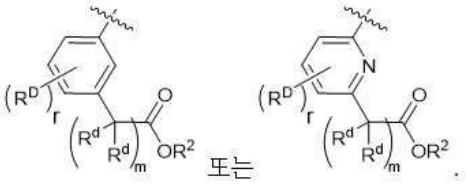
[0129] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0130] 

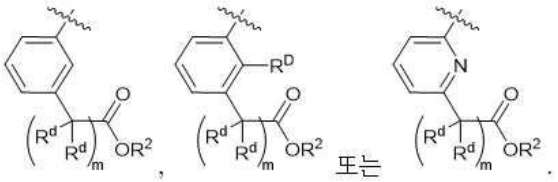
[0131] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0132] 

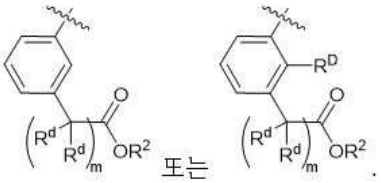
[0133] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0134] 

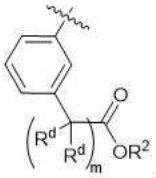
[0135] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0136] 

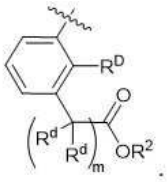
[0137] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0138] 

[0139] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0140] 

[0141] 일부 구현예에서, 고리 D는 다음과 같다:

[0142] 

[0143] L^1 및 L^2

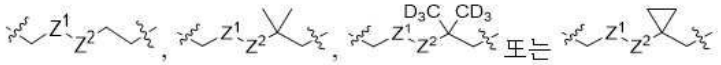
[0144] 일부 구현예에서, L^1은 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 -O-, -N(R^2)-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, , 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체된다. 일부 구현예에서, L^2는

임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 $-C(CD_3)_2-$, -O-, $-N(R^2)$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, 임의적으로 치환된 3-6 원 카르보사이클릴, $-S(O)_2-$, 임의적으로 치환된 C_2 알케닐렌, 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체된다. 일부 구현예에서, L^1은 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 -O-, $-N(R^2)-$, -C(O)-, $-S(O)_2-$, , 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체되고, L^2는 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며 여기서 메틸렌 단위 중 1-3개는 임의적으로 및 독립적으로 $-C(CD_3)_2-$, -O-, $-N(R^2)-$, -C(O)-, $-S(O)_2-$, , 또는 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴로 대체된다. 일부 구현예에서, L^1은 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이고 L^2는 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며, 여기서 L^2의 메틸렌 단위 중 하나는 -O-로 임의적으로 대체된다. 일부 구현예에서, L^1은 1-3가지 경우의 메틸로 치환된 C_{1-6} 알킬렌 쇄이고, L^2는 C_{1-6} 알킬렌 쇄이며, 여기서 L^2의 메틸렌 단위 중 하나는 -O-로 임의적으로 대체되고 여기서 L^2는 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환된다. 일부 구현예에서, L^1은 비치환된 C_2 알킬렌 쇄이다. 일부 구현예에서, L^2는 C_5 알킬렌 쇄이며, 여기서 L^2의 메틸렌 단위 중 하나는 -O-로 임의적으로 대체되고 여기서 L^2는 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환된다. 일부 구현예에서, L^2는 C_5 알킬렌 쇄이며, 여기서 L^2는 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환된다. 일부 구현예에서, L^2는 1-3가지 경우의 메틸로 임의적으로 치환된다.

[0145] 일부 구현예에서, L^1은 다음과 같다:

[0146] .

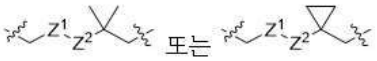
[0147] 일부 구현예에서, L^2는 다음과 같다:

[0148] 

[0149] 여기서 Z^1은 $-CH_2-$, $-CF_2-$, -C(O)-, 또는 -O-이고;

[0150] Z^2는 $-CH_2-$, $-CF_2-$, -C(O)-, 또는 -O-이다.

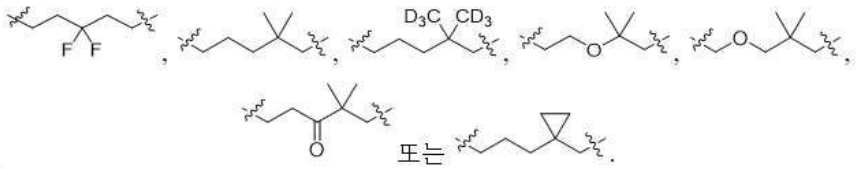
[0151] 일부 구현예에서, L^2는 다음과 같다:

[0152] 

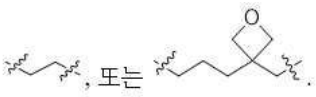
[0153] 여기서 Z^1은 $-CH_2-$ 또는 -O-이고;

[0154] Z^2는 $-CH_2-$ 또는 -O-이다.

[0155] 일부 구현예에서, L^2는 다음과 같다:

[0156] 

[0157] 일부 구현예에서, L^2는 다음과 같다:

[0158] 

[0159] 일부 구현예에서, Z^1은 $-CH_2-$이고, Z^2는 -O-이다. 일부 구현예에서, Z^1은 -O-이고, Z^1은 $-CH_2-$이다.

[0160] R^A

[0161] 일부 구현예에서, 각 R^A는 독립적으로 할로겐, 시아노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^A는 독립적으로 시아노 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^A는 독립적으로 시아노 및 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^A는 독립적으로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족이다. 일부 구현예에서, R^A는 메틸이다.

[0162] R^B

[0163] 일부 구현예에서, 각 R^B는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^B는 독립적으로 할로겐 및 시아노로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^B는 독립적으로 할로겐 및 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^B는 독립적으로 할로겐으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^B는 플루오로이다.

[0164] R^C

[0165] 일부 구현예에서, 각 R^C는 독립적으로 할로겐, 시아노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^C는 독립적으로 할로겐, 시아노, 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^C는 독립적으로 할로겐으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^C는 플루오로이다.

[0166] R^D

[0167] 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $-C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각 R^D는 1-6가지 경우의 R^d로 임의적으로 치환되고;

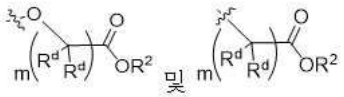
[0168] 여기서 R^D의 2가지 경우는 함께 취하여 임의적으로 치환된 5-7 원 탄소환식 고리, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다;

[0169] 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $-C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각 R^D는 1-6가지 경우의 R^d로 임의적으로 치환된다.

[0170] 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, 시아노, $-C(O)N(R^2)_2$, $-C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, OR^2, 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, OR^2, 및 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, OR^2, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 임의적으로 치환된 C_2-C_3 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 OR^2, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 임의적으로 치환된 C_2-C_3 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

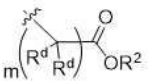
[0172] 일부 구현예에서, 각 R^D는 독립적으로 할로겐, $-C(R^d)_2OR^2$, 다음으로부터 선택된다:

[0173] 

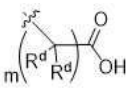
[0174] 여기서

[0175] 각 R^d는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 메틸, -OH, -OMe, 또는 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^d의 2가지 경우는 그들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있고; m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

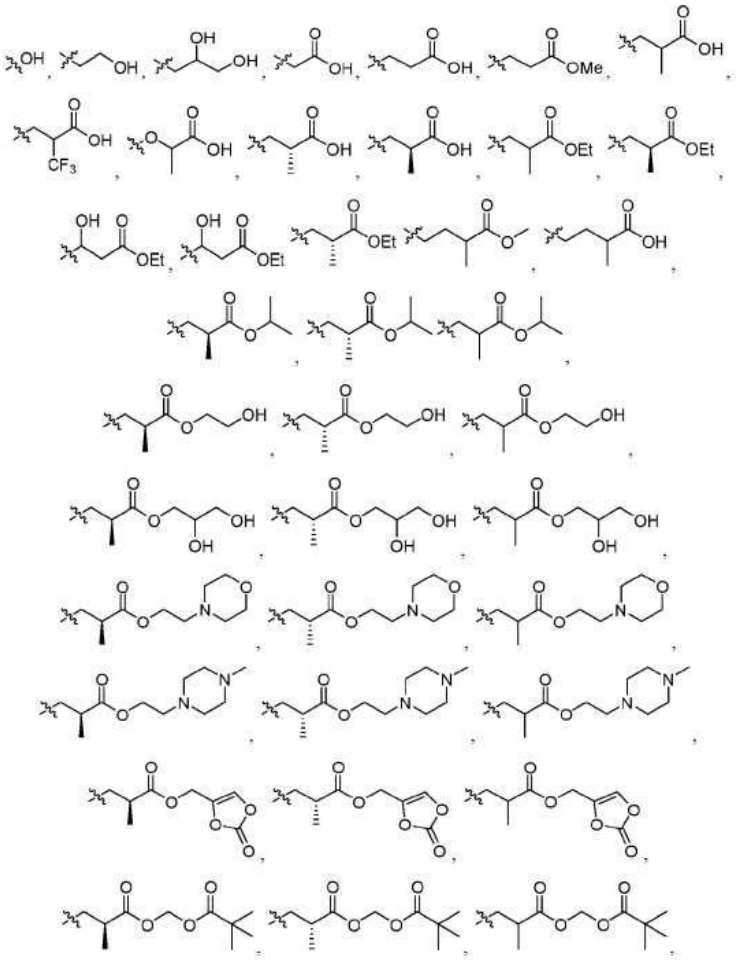
[0176] 일부 구현예에서, r은 1이고 R^D는 $-C(R^d)_2OR^2$ 또는 다음과 같다:

[0177] 

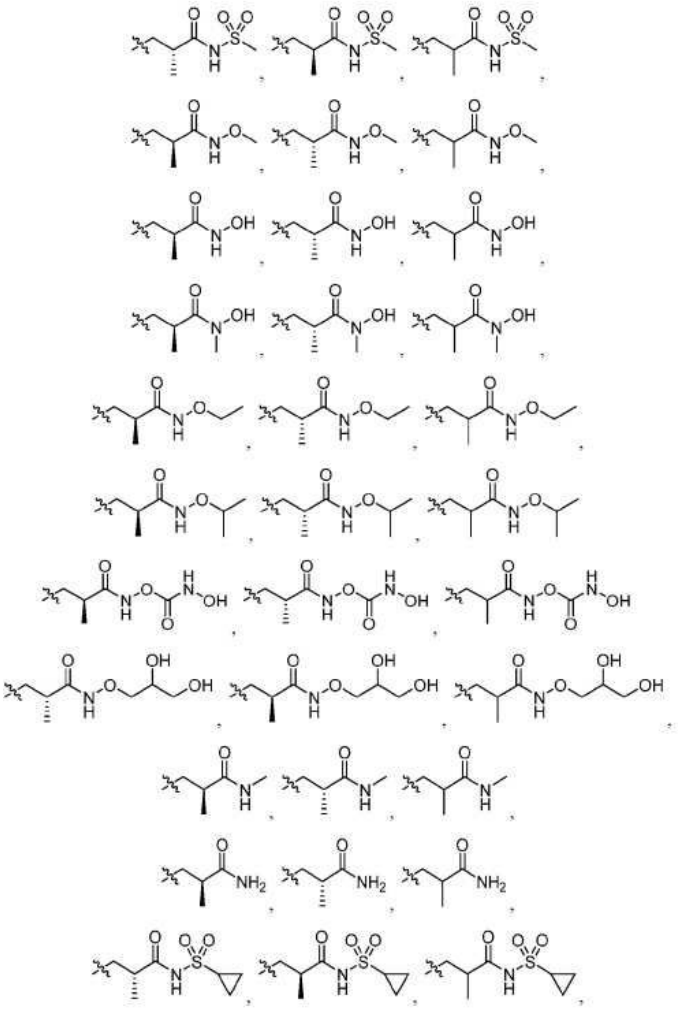
[0178] 일부 구현예에서, r은 1이고 R^D는 $-C(R^d)_2OH$ 또는 다음과 같다:

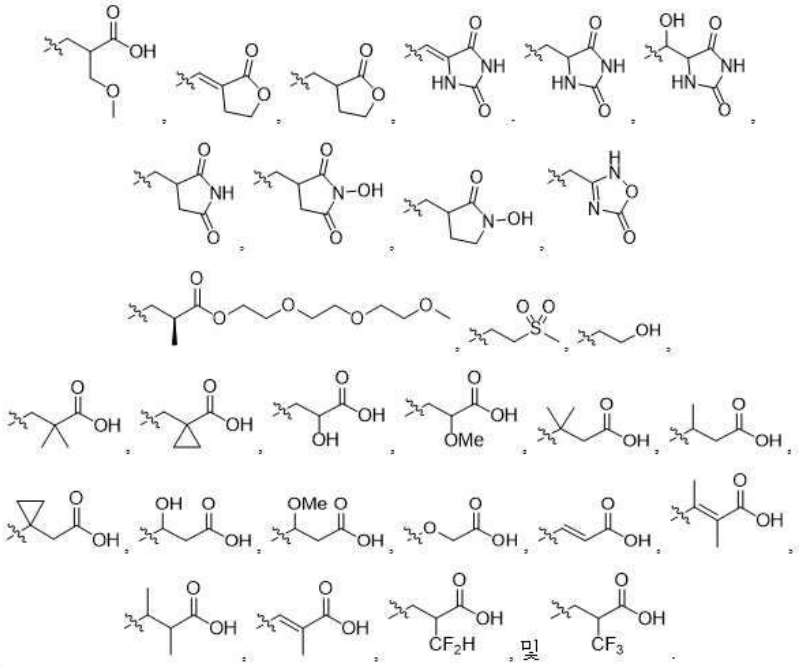
[0179] 

[0180] 일부 구현예에서, R^D는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

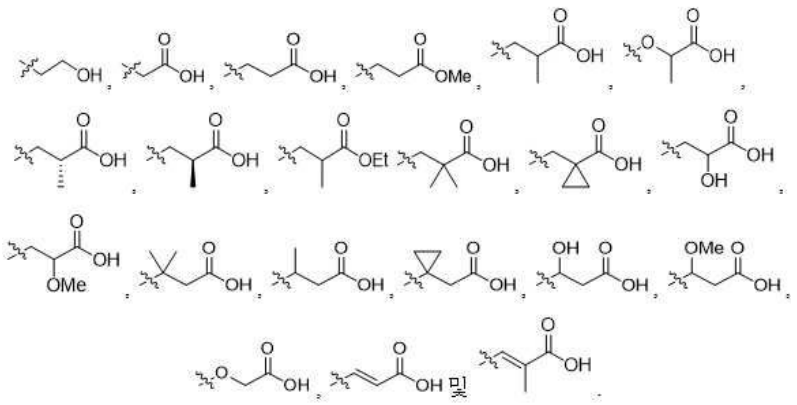


[0181]

[0182] 

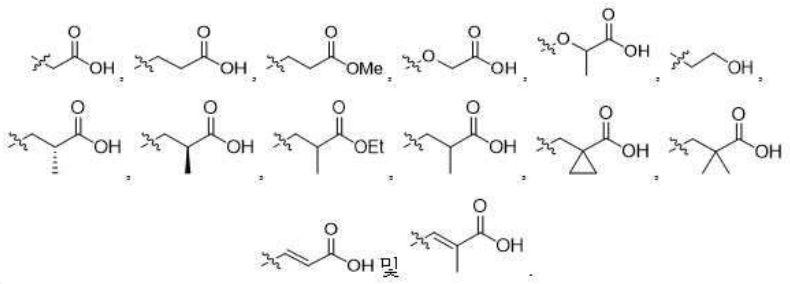
[0183] 
및

[0184] 일부 구현예에서, R^D는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



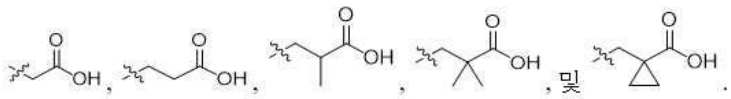
[0185]

[0186] 일부 구현예에서, R^D는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



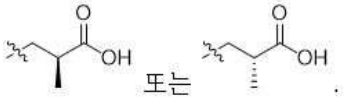
[0187]

[0188] 일부 구현예에서, R^D는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0189]

[0190] 일부 구현예에서, R^D는 다음과 같다:



[0191]

[0192] R^1

[0193] 일부 구현예에서, R^1은 수소, 시아노, $-OR^2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족, N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 3-6-원 헤테로사이클릴, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된다, 일부 구현예에서, R^1은 수소, 시아노, $-OR^2$, $-(CH_2)_{0-3}N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 수소, 시아노, 및 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 수소, 시아노, 임의적으로 치환된 메틸, 및 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 임의적으로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-CH_3$이다. 일부 구현예에서, R^1은 수소이다. 일부 구현예에서, R^1은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-CD_3$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-CH_2NHCH_2CF_3$이다. 일부 구현예에서, R^1은 CH_2NH_2이다.

[0194] *R^2*

[0195] 일부 구현예에서, 각 R^2는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, -OH, C_1-C_6 알콕시, $-S(O)_2$(임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^2는 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족이다. 일부 구현예에서, 각 R^2는 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_3 지방족이다. 일부 구현예에서, 각 R^2는 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에서, R^2는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족이다. 일부 구현예에서, R^2는 수소이다. 일부 구현예에서, 각 R^2는 독립적으로 임의적으로 치환된 메틸 또는 임의적으로 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, 각 R^2는 독립적으로 임의적으로 치환된 메틸이다.

[0196] *R^d*

[0197] 일부 구현예에서, 각 R^d는 독립적으로 수소, -OH, $-CD_3$, $-C(O)N(R^2)_2$, $C(O)OR^2$, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 지방족, 임의적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴, 및 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 임의적으로 치환된 3-6-원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^d는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, -OH, -OMe, 또는 $-CD_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^D의 2가지 경우는 그들이 부착된 원자와 함께 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 R^d는 독립적으로 수소, 메틸, $-CF_3$, $-CF_2H$, 또는 $-CFH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^d는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^d는 수소이다.

[0198] *X*

[0199] 일부 구현예에서, X는 -O-, -S-, $-CH_2-$, -C(OH)H-, -SO-, -CO-, $-SO_2-$, -CFH-, $-CF_2-$, 및 $-N(R^2)-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, X는 -O-, -S-, $-CH_2-$, -SO-, -CO-, -C(OH)H-, 및 $-SO_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, X는 -O-이다. 일부 구현예에서, X는 -S-이다. 일부 구현예에서, X는 $-CH_2-$이다. 일부 구현예에서, X는 -SO-이다. 일부 구현예에서, X는 -CO-이다. 일부 구현예에서, X는 -C(OH)H-이다. 일부 구현예에서, X는 $-SO_2-$이다. 일부 구현예에서, X는  또는 이다. 일부 구현예에서, X는 이다. 일부 구현예에서, X는 이다.

[0200] *m, n, p, q, 및 r*

[0201] 일부 구현예에서, m은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, m은 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다.

[0202] 일부 구현예에서, n은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, n은 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다.

[0203] 일부 구현예에서, p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 구현예에서, p는 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 구현예에서, p는 0이다. 일부 구현예에서, p는 1이다. 일부 구현예에서, p는 2이다. 일부 구현예에서, p는 3이다. 일부 구현예에서, p는 4이다.

[0204] 일부 구현예에서, q는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, q는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, q는 0이다. 일부 구현예에서, q는 1이다. 일부 구현예에서, q는 2이다.

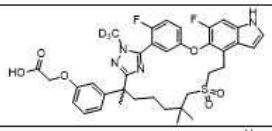
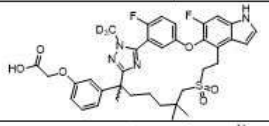
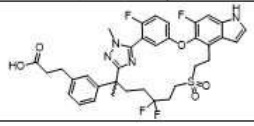
[0205] 일부 구현예에서, r은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, r은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 구현예에서, r은 0이다. 일부 구현예에서, r은 1이다. 일부 구현예에서, r은 2이다. 일부 구현예에서, r은 3이다. 일부

구현예에서, r은 4이다. 일부 구현예에서, r은 5이다.

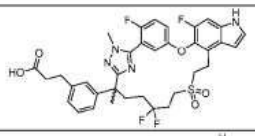
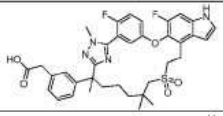
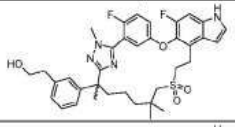
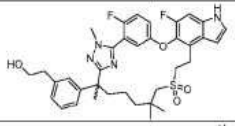
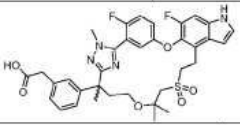
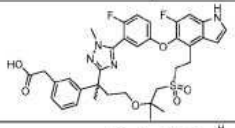
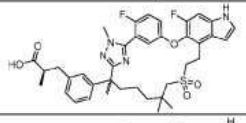
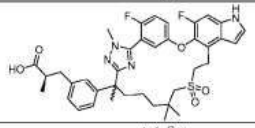
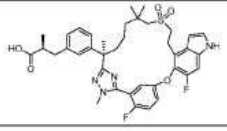
[0206] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 표 1에 나열된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0207] **표 1**

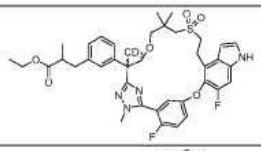
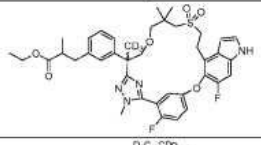
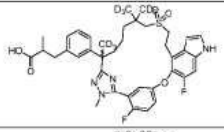
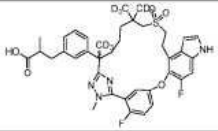
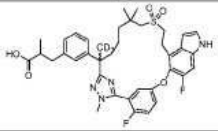
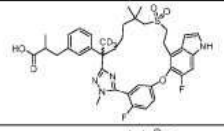
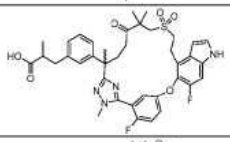
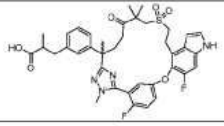
[0208]

화합물 번호	구조
1A	
1B	
2A	

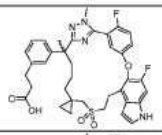
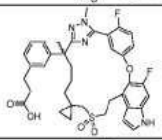
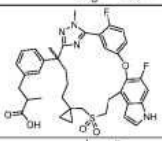
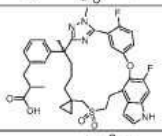
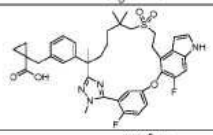
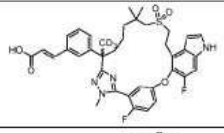
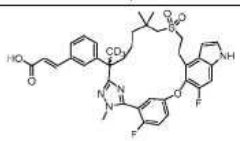
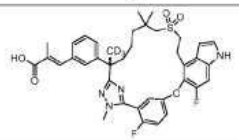
[0209]

2B	
3	
4A	
4B	
5A	
5B	
6A	
6B	
7	

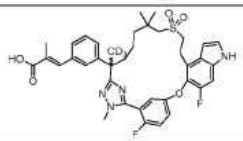
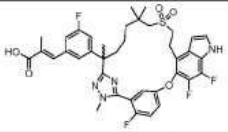
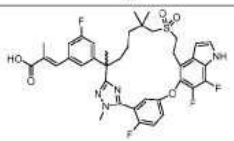
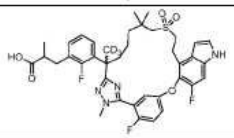
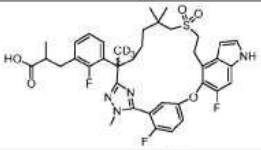
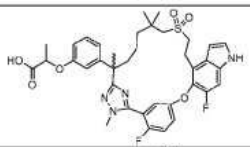
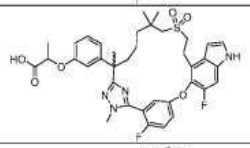
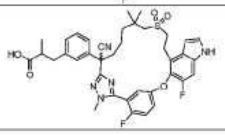
[0210]

8A	
8B	
9A	
9B	
10A	
10B	
11A	
11B	

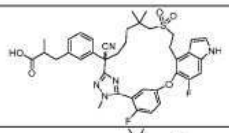
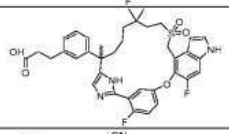
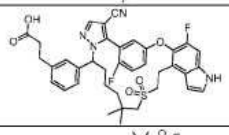
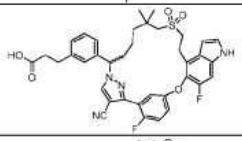
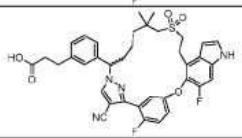
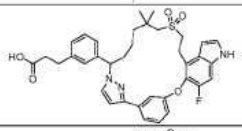
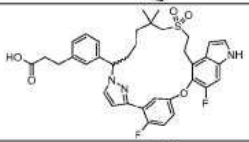
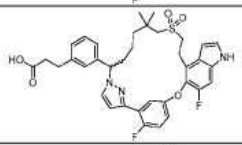
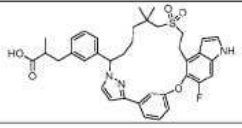
[0211]

12A	
12B	
13A	
13B	
14	
15A	
15B	
16A	

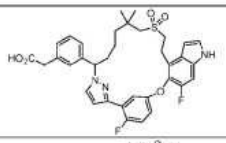
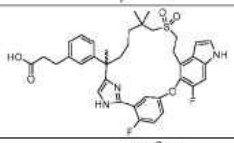
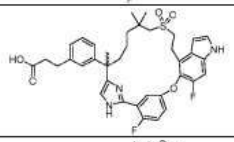
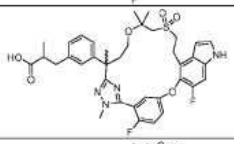
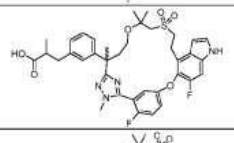
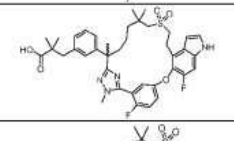
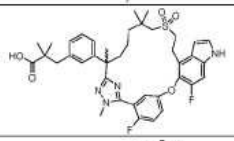
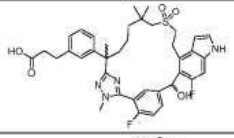
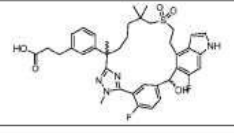
[0212]

16B	
17A	
17B	
18A	
18B	
19A	
19B	
20A	

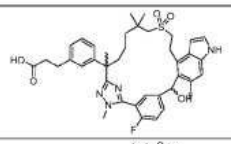
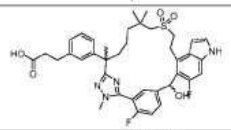
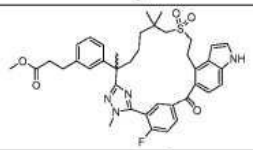
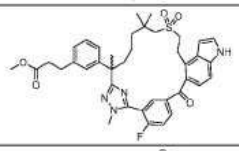
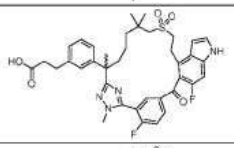
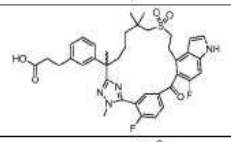
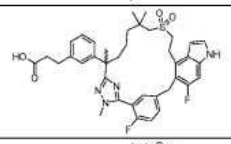
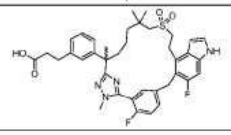
[0213]

20B	
21	
22A	
22B	
22C	
23	
24A	
24B	
25	

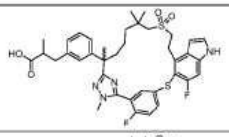
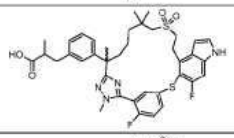
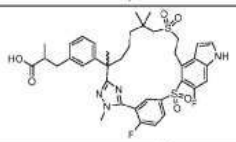
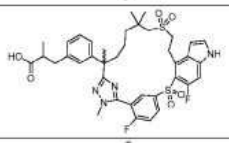
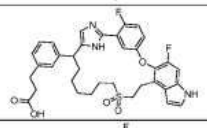
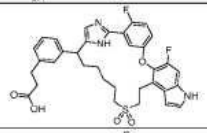
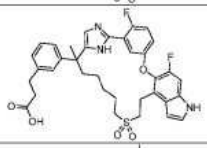
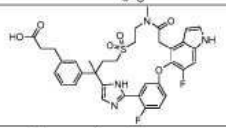
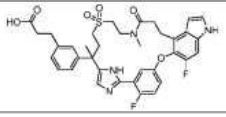
[0214]

26	
27A	
27B	
28A	
28B	
29A	
29B	
30A	
30B	

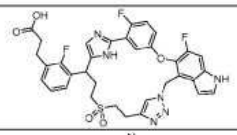
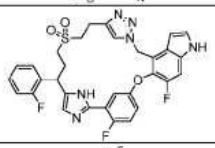
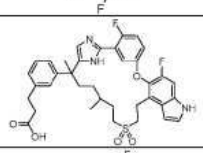
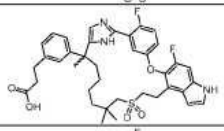
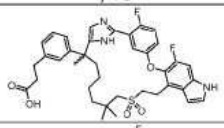
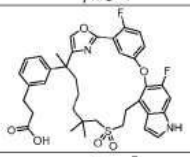
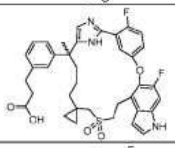
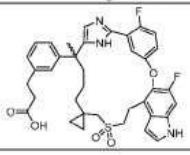
[0215]

30C	
30D	
31A	
31B	
31C	
31D	
32A	
32B	

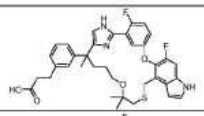
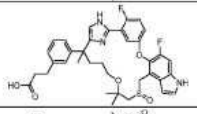
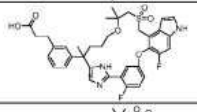
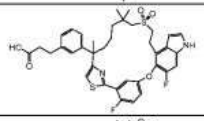
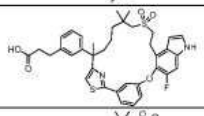
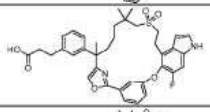
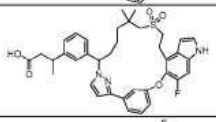
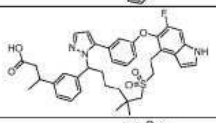
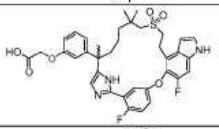
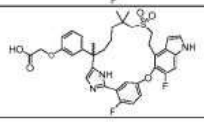
[0216]

33A	
33B	
34A	
34B	
35	
36	
37	
38	
39	

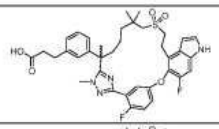
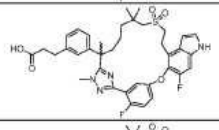
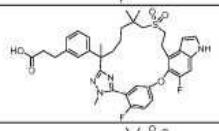
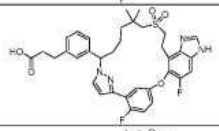
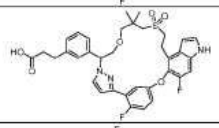
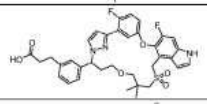
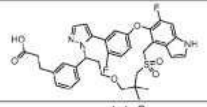
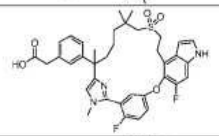
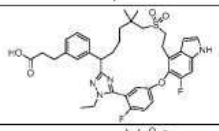
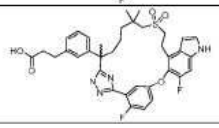
[0217]

40	
41	
42	
43A	
43B	
44	
45A	
45B	

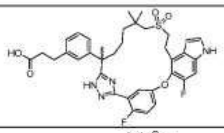
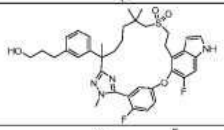
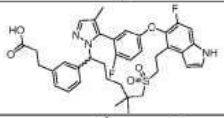
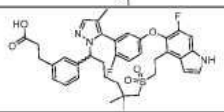
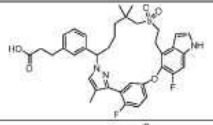
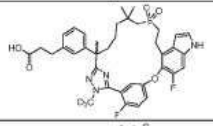
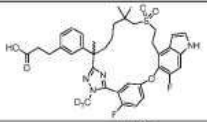
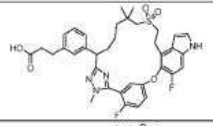
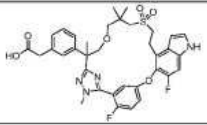
[0218]

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54A	
54B	

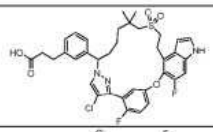
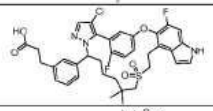
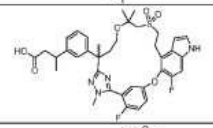
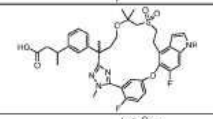
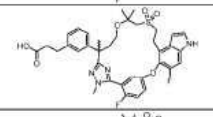
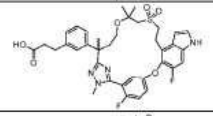
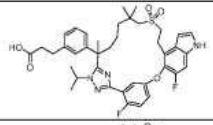
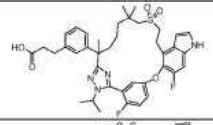
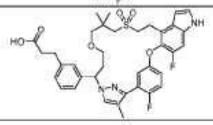
[0219]

55A	
55B	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63A	

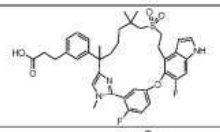
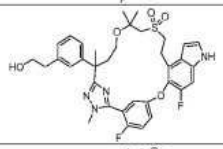
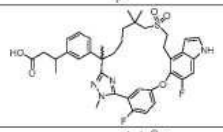
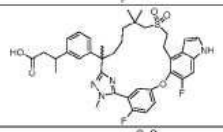
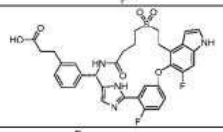
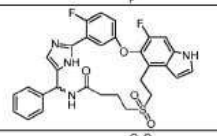
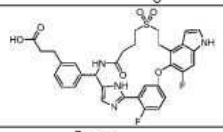
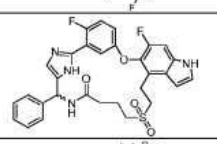
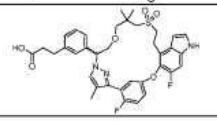
[0220]

63B	
64	
65A	
65B	
66	
67A	
67B	
68	
69	

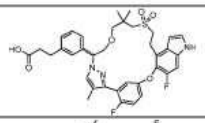
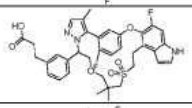
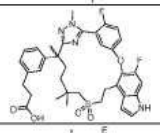
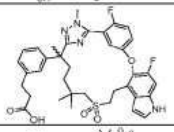
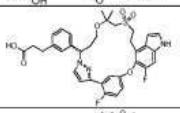
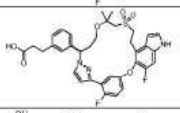
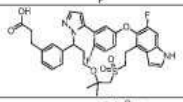
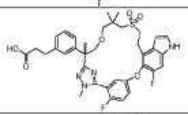
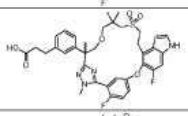
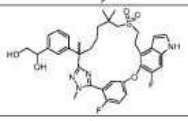
[0221]

70	
71	
72A	
72B	
73A	
73B	
74	
75	
76	

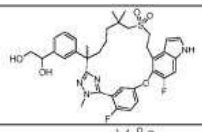
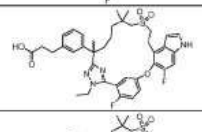
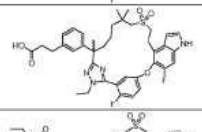
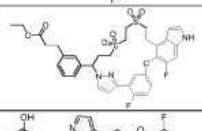
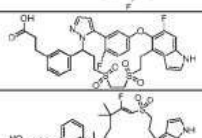
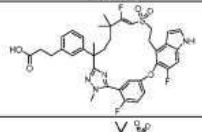
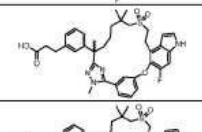
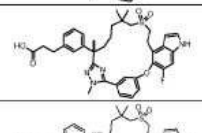
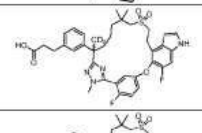
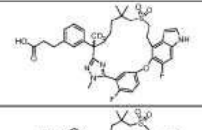
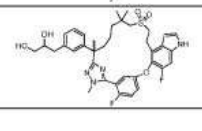
[0222]

77	
78	
79A	
79B	
80	
81	
82	
83	
84A	

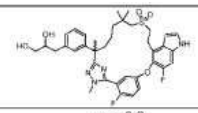
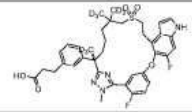
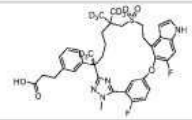
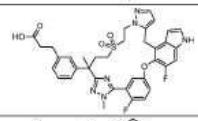
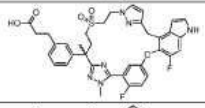
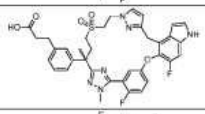
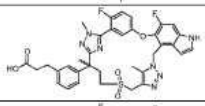
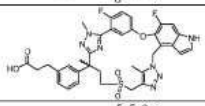
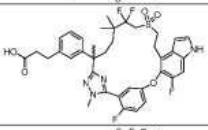
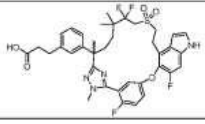
[0223]

84B	
85	
86A	
86B	
87A	
87B	
88	
89A	
89B	
90A	

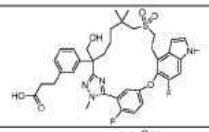
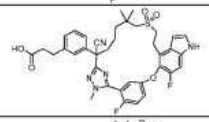
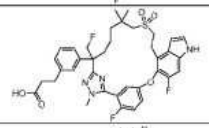
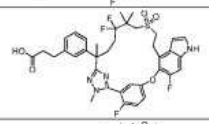
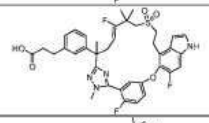
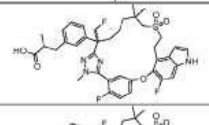
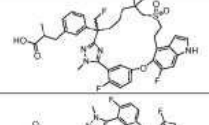
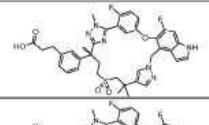
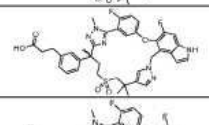
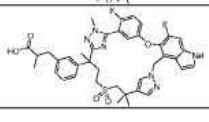
[0224]

90B	
91A	
91B	
92	
93	
94	
95A	
95B	
96A	
96B	
97A	

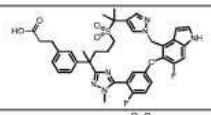
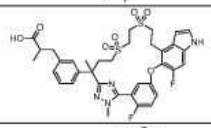
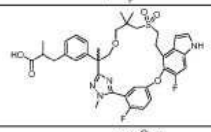
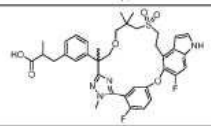
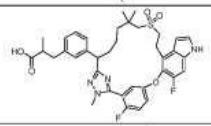
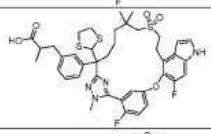
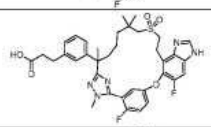
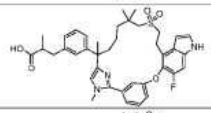
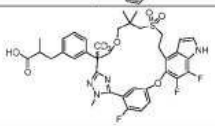
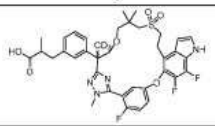
[0225]

97B	
98A	
98B	
99	
100A	
100B	
101A	
101B	
102A	
102B	

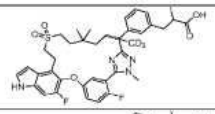
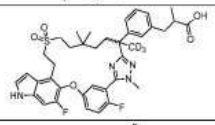
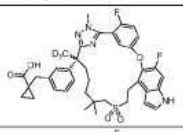
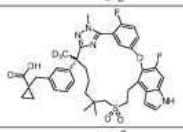
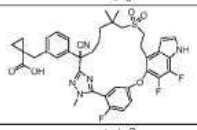
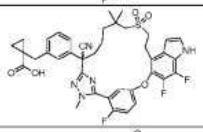
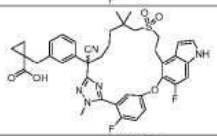
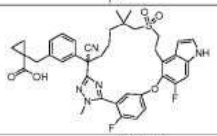
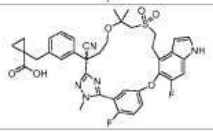
[0226]

103	
104	
105	
106	
107	
108A	
108B	
109A	
109B	
110	

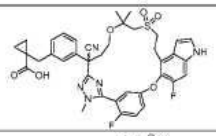
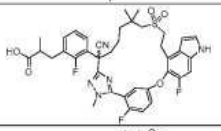
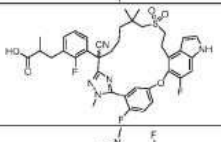
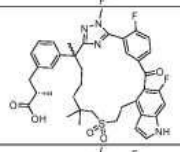
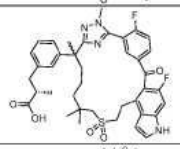
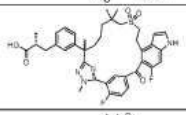
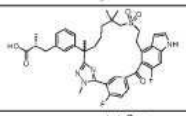
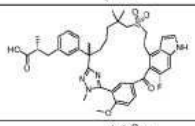
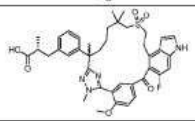
[0227]

111	
112	
113A	
113B	
114	
115	
116	
117	
118A	
118B	

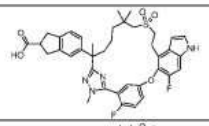
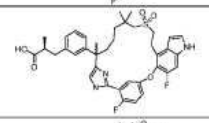
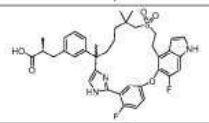
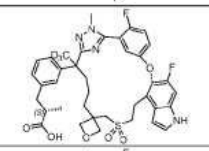
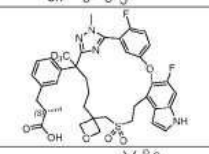
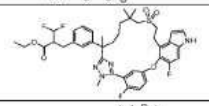
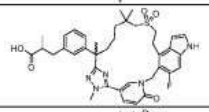
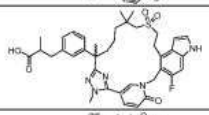
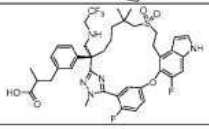
[0228]

I19A	
I19B	
I20A	
I20B	
I21A	
I21B	
I22A	
I22B	
I23A	

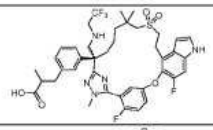
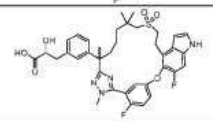
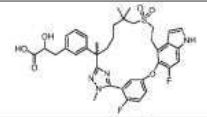
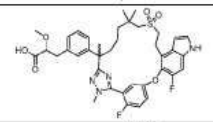
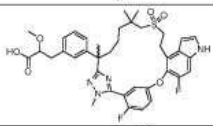
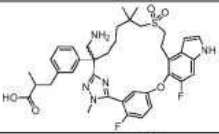
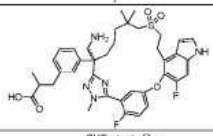
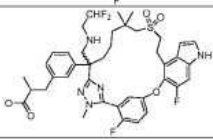
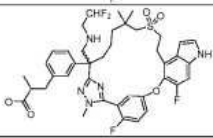
[0229]

123B	
124A	
124B	
125A	
125B	
126A	
126B	
127A	
127B	

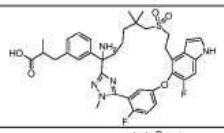
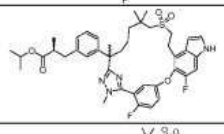
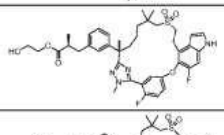
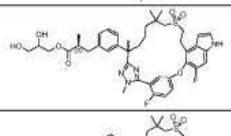
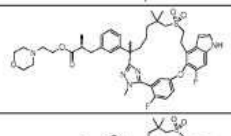
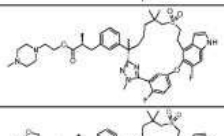
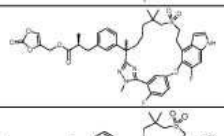
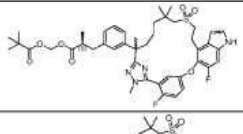
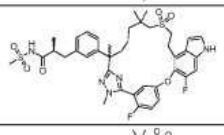
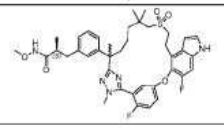
[0230]

I28	
I29A	
I29B	
I30A	
I30B	
I31	
I32A	
I32B	
I33A	

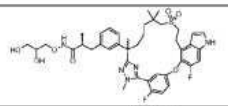
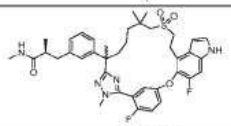
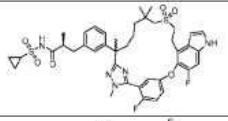
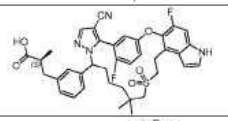
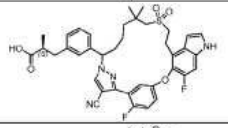
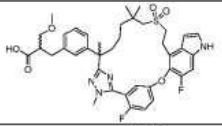
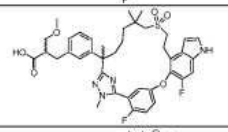
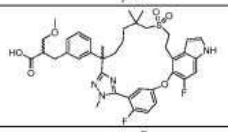
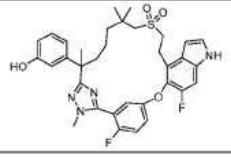
[0231]

133B	
134A	
134B	
135A	
135B	
136A	
136B	
137A	
137B	

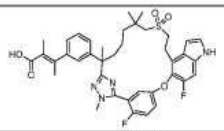
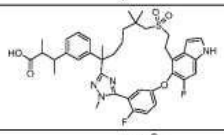
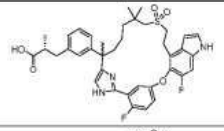
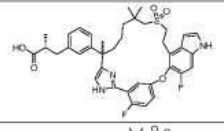
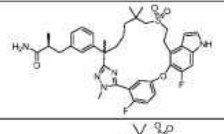
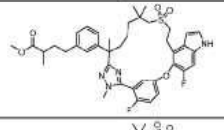
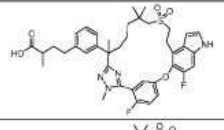
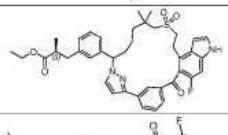
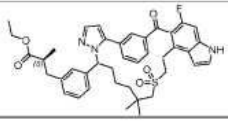
[0232]

138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

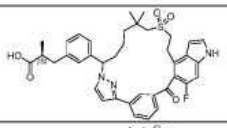
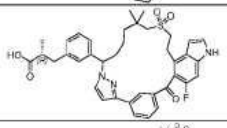
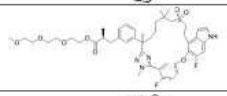
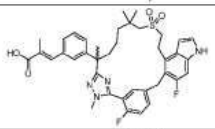
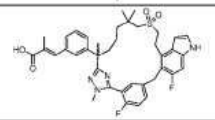
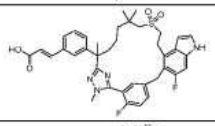
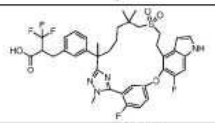
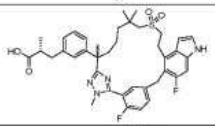
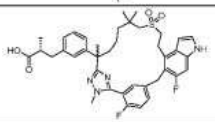
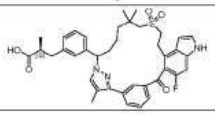
[0233]

148	
149	
150	
151	
152	
153A	
153B	
153C	
154	

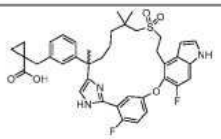
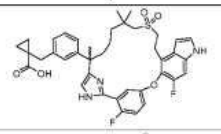
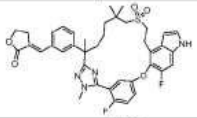
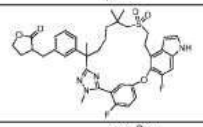
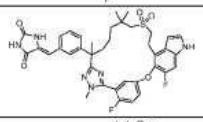
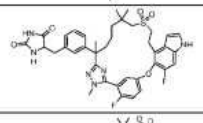
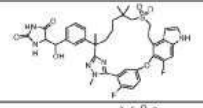
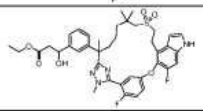
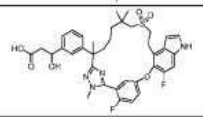
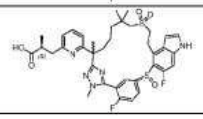
[0234]

155	
156	
157A	
157B	
158	
159	
160	
161	
162	

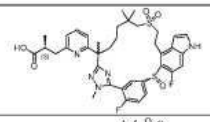
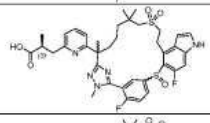
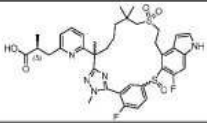
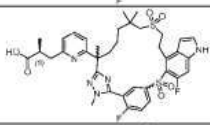
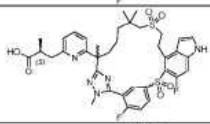
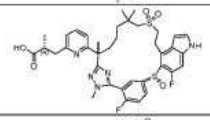
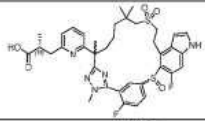
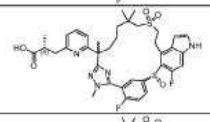
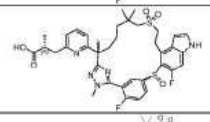
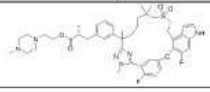
[0235]

163	
164	
165	
166A	
166B	
167	
168	
169A	
169B	
170	

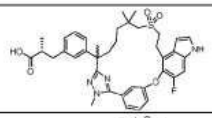
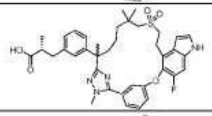
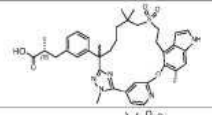
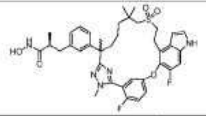
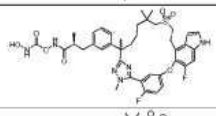
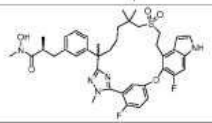
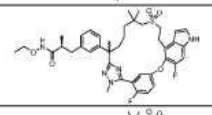
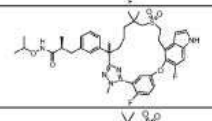
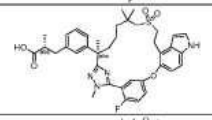
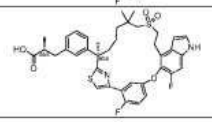
[0236]

171A	
171B	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179A	

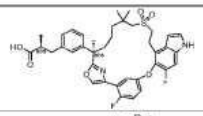
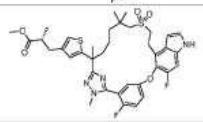
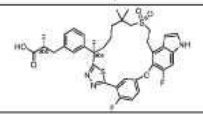
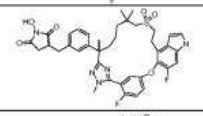
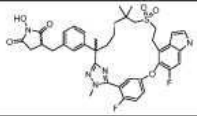
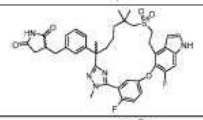
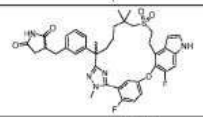
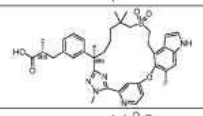
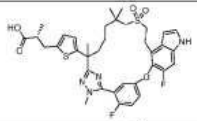
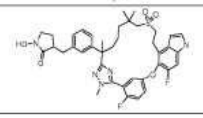
[0237]

179B	
179C	
179D	
180A	
180B	
181A	
181B	
181C	
181D	
182	

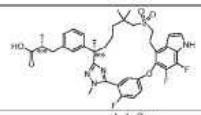
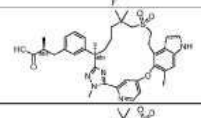
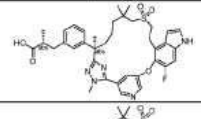
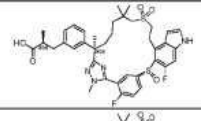
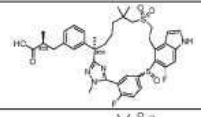
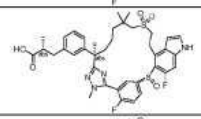
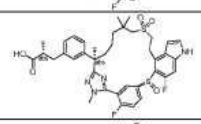
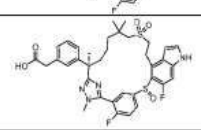
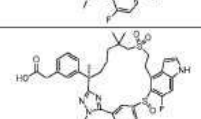
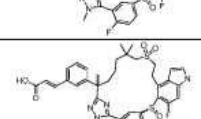
[0238]

183A	
183B	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

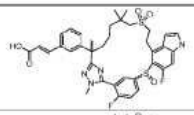
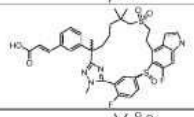
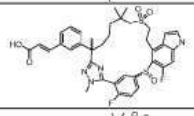
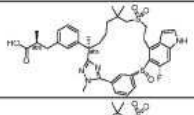
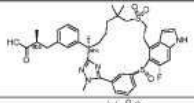
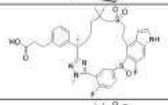
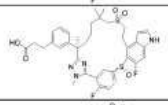
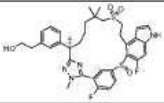
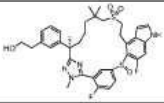
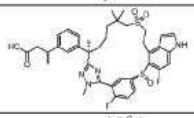
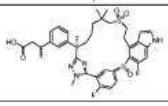
[0239]

192	
193	
194	
195A	
195B	
196A	
196B	
197	
198	
199	

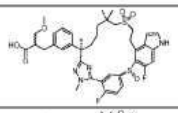
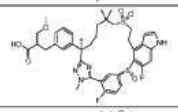
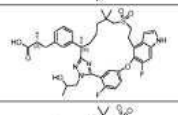
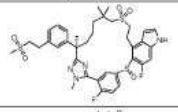
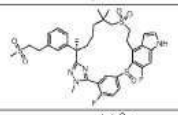
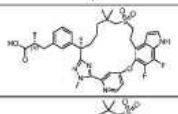
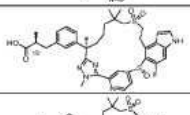
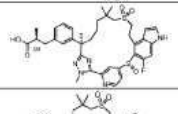
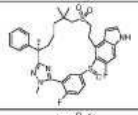
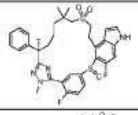
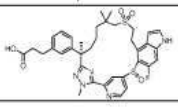
[0240]

200	
201	
202	
204	
205	
206A	
206B	
209A	
209B	
210A	

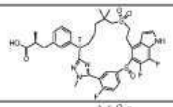
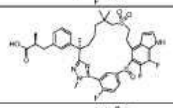
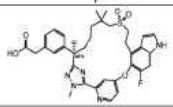
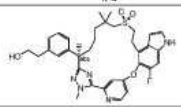
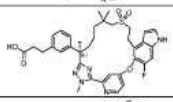
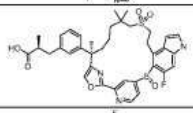
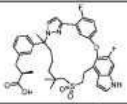
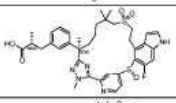
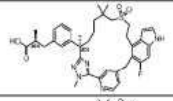
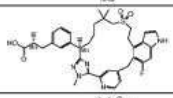
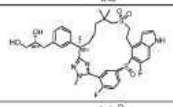
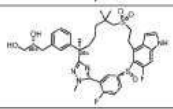
[0241]

210B	
210C	
210D	
211A	
211B	
215A	
215B	
216A	
216B	
217A	
217B	

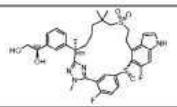
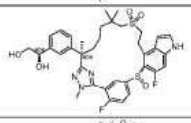
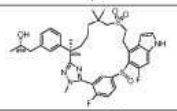
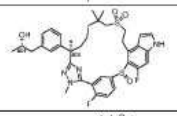
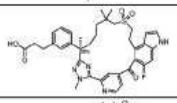
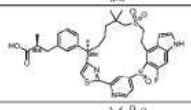
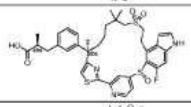
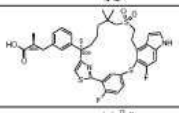
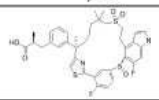
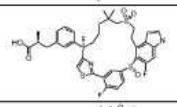
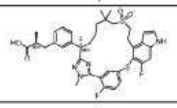
[0242]

218A	
218B	
219	
220A	
220B	
221	
222A	
222B	
223A	
223B	
224	

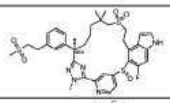
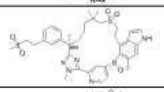
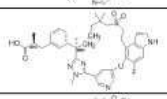
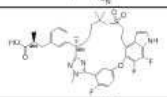
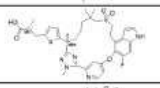
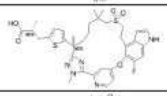
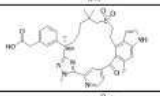
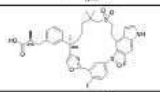
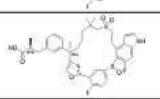
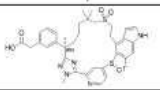
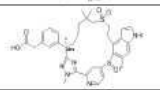
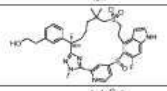
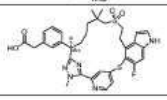
[0243]

225A	
225B	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
233	
234	
235A	
235B	

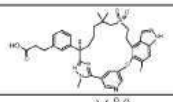
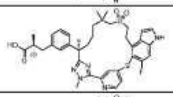
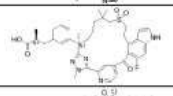
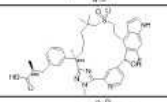
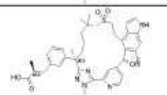
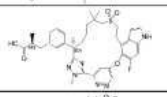
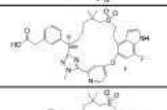
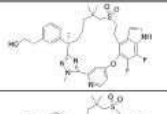
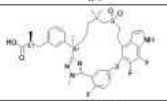
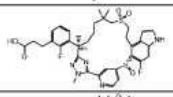
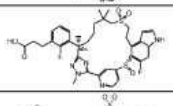
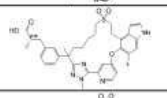
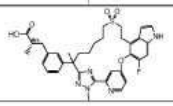
[0244]

236A	
236B	
237A	
237B	
238	
239A	
239B	
240	
241A	
241B	
242	

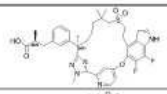
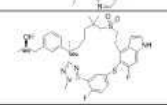
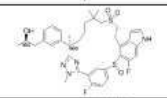
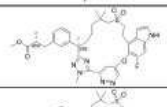
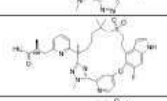
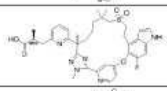
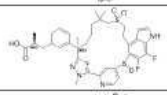
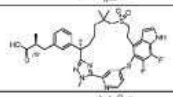
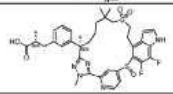
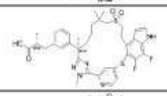
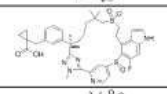
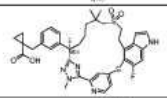
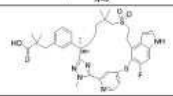
[0245]

243A	
243B	
244	
245	
246A	
246B	
247	
248A	
248B	
249A	
249B	
250	
251	

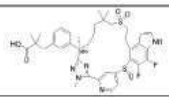
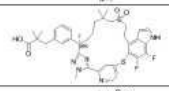
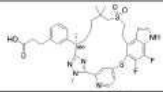
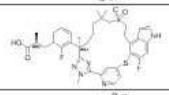
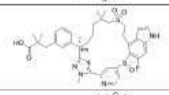
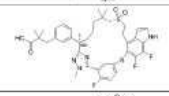
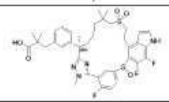
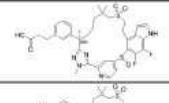
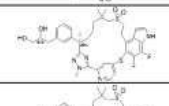
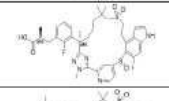
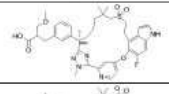
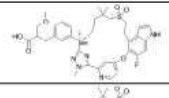
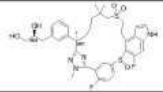
[0246]

252	
253	
254	
255A	
255B	
256	
257	
258	
259	
260A	
260B	
261A	
261B	

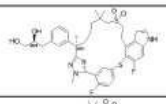
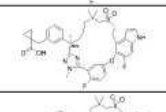
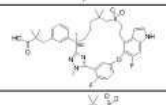
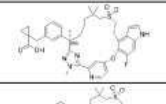
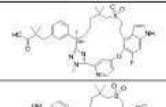
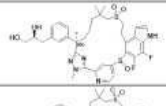
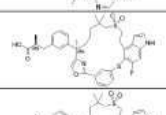
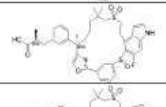
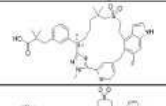
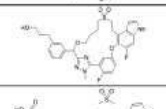
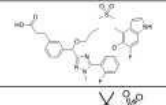
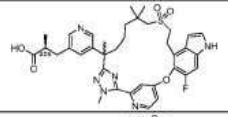
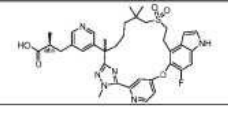
[0247]

262	
263	
264	
265	
266A	
266B	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

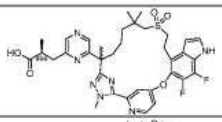
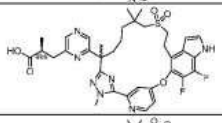
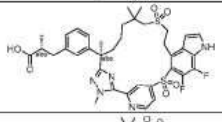
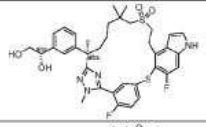
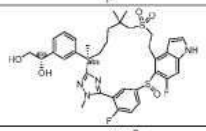
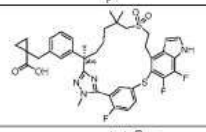
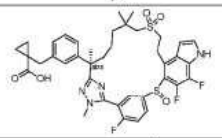
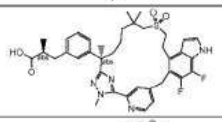
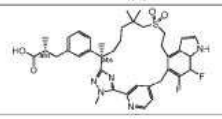
[0248]

274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

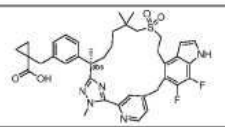
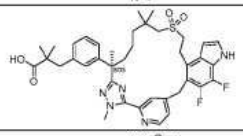
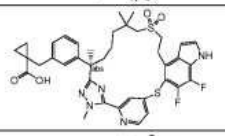
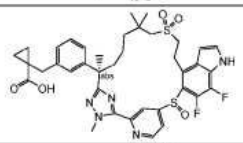
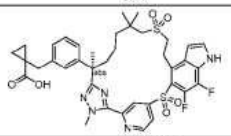
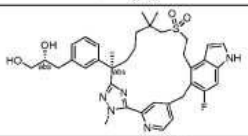
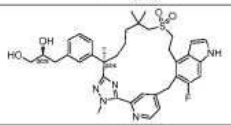
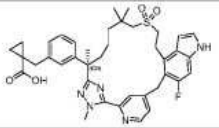
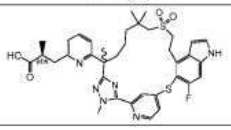
[0249]

287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
299A	
299B	

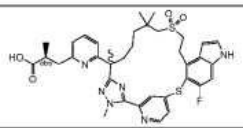
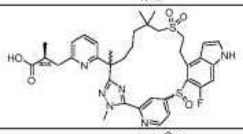
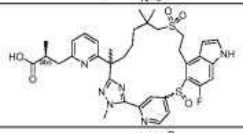
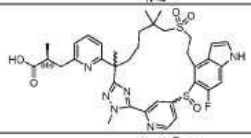
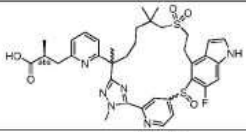
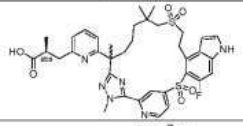
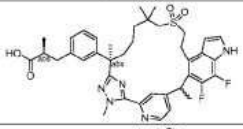
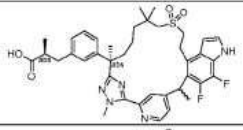
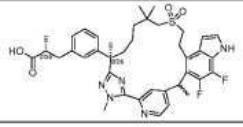
[0250]

300A	
300B	
301	
302A	
302B	
303A	
303B	
304	
305	

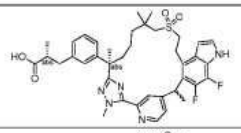
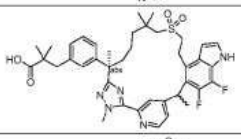
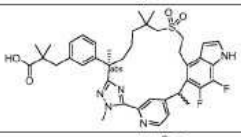
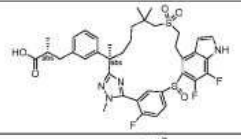
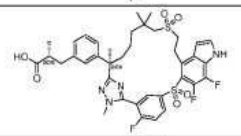
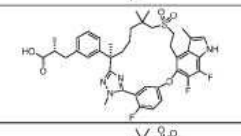
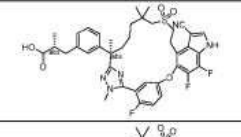
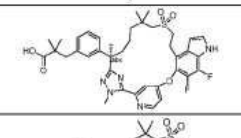
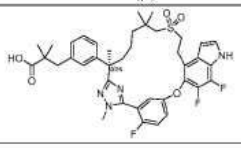
[0251]

306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314A	

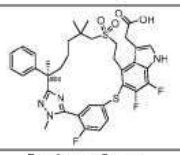
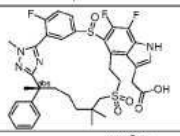
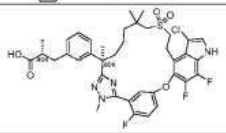
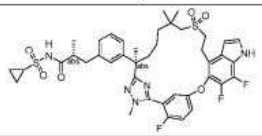
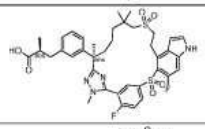
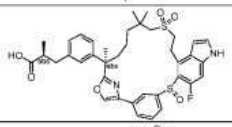
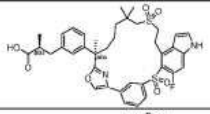
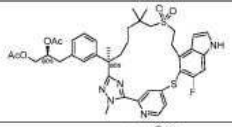
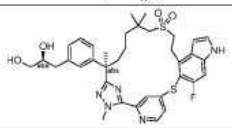
[0252]

314B	
315A	
315B	
315C	
315D	
315E	
316A	
316B	
317A	

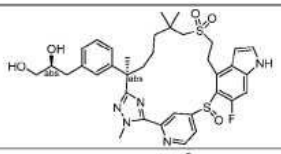
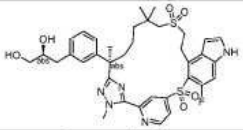
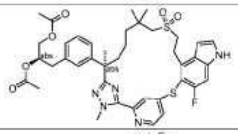
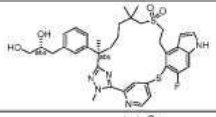
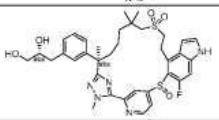
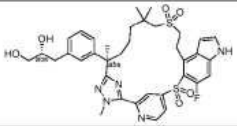
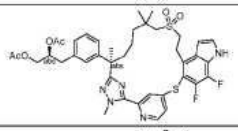
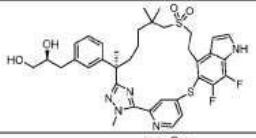
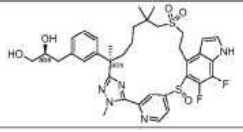
[0253]

317B	
318A	
318B	
319	
320	
321	
322	
323	
324	

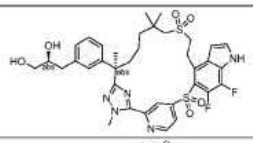
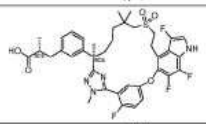
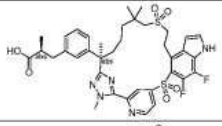
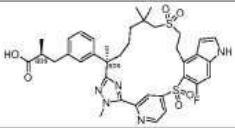
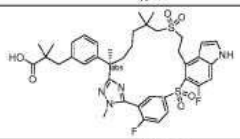
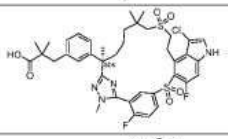
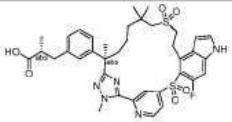
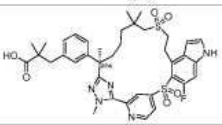
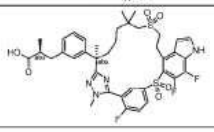
[0254]

325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

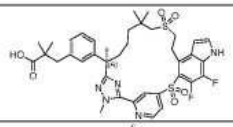
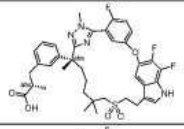
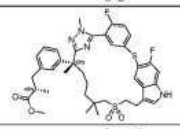
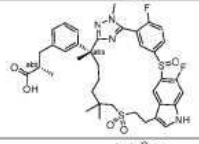
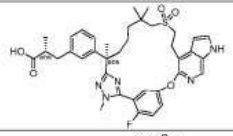
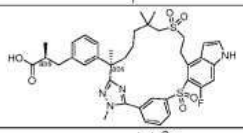
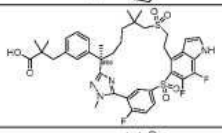
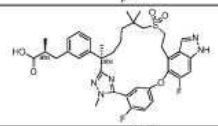
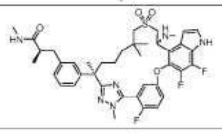
[0255]

334	
335	
336A	
336B	
337	
338	
339	
340	
341	

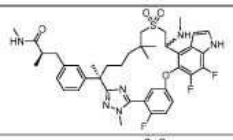
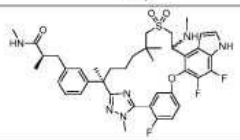
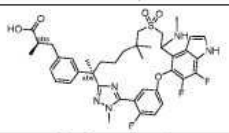
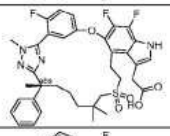
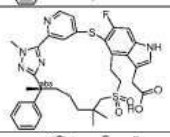
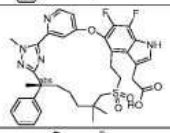
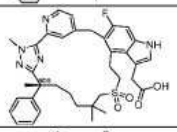
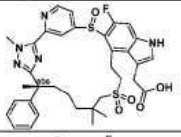
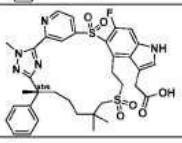
[0256]

342	
345	
346	
347	
348A	
348B	
349	
350	
351	

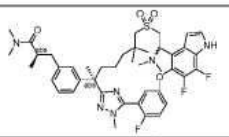
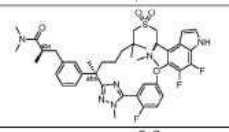
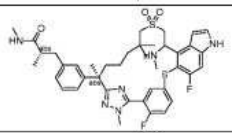
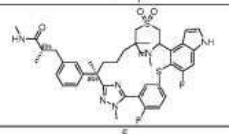
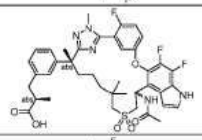
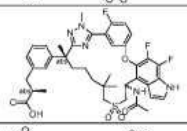
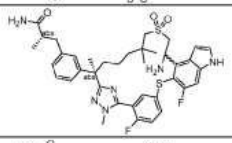
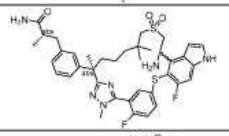
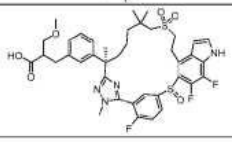
[0257]

352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360A	

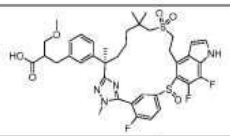
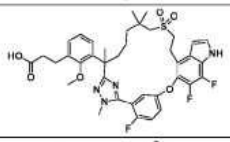
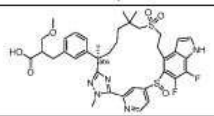
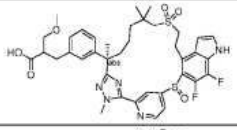
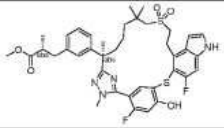
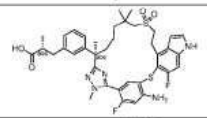
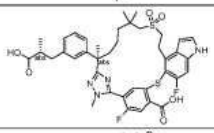
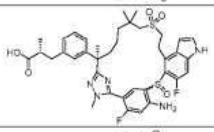
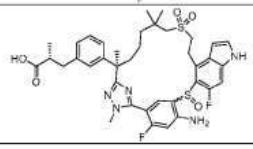
[0258]

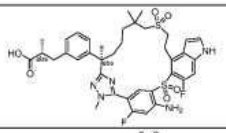
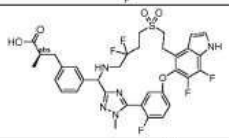
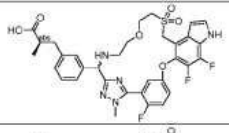
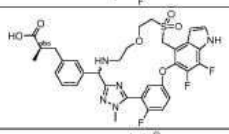
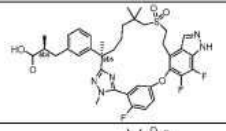
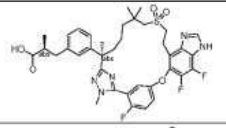
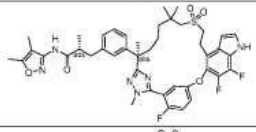
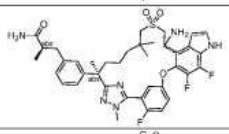
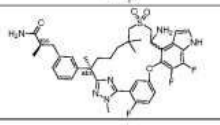
360B	
360C	
360D	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

[0259]

367A	
367B	
368A	
368B	
369A	
369B	
370A	
370B	
371	

[0260]

372	
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379A	
379B	

379C	
380	
381A	
381B	
382	
383	
384	
385A	
385B	

[0261]

[0262] *정의*

[0263] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇄, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족이 아니며(본원에서 "카르보사이클" "지환족" 또는 "사이클로알킬"로도 언급됨), 분자의 나머지에 단일 부착점을 갖는 단환식 탄화수소 또는 이환식 탄화수소를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 1-5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또한 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, "지환족"(또는 "카르보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족이 아니며, 분자의 나머지에 단일 부착점을 갖는 단환식 C_3-C_6 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 이의 하이브리드 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0264] 용어 "할로지방족"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 지방족 기를 지칭한다.

[0265] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 직쇄 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.

[0266] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 기이다. 일부 구현예에서, 알킬은 3개의 탄소 원자(C_3)를 갖는 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬은 6개의 탄소 원자(C_6)를 갖는 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 기를 지칭

한다. 일부 구현예에서, 용어 "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, s-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0267] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 쇄"는 폴리메틸렌 기, 즉, $-(CH_2)_n-$이며, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 쇄는 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체된 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 아래에 기재된 것들을 포함한다. 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0268] "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로 사용되는 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 단환식 및 이환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이고 여기서 시스템 내 각 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 개시내용의 특정 구현예에서, "아릴"은 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 이는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다. 또한 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"의 범위 내에 포함된 것은 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등이다.

[0269] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예를 들어, "헤테로아르알킬", 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 환식 배열로 공유되는 6, 10, 또는 14개의 π 원자를 갖고; 탄소 원자 외에도, 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴 기는 제한 없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 고리에 있다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진- 3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기", 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 용어 중 임의의 것은 임의적으로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0270] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로환식 라디칼", 및 "헤테로환식 고리"는 상호교환가능하게 사용되며 포화되거나 부분적으로 불포화되고, 탄소 원자 외에도, 상기 정의된 바와 같이 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정적인 5- 내지 7-원 단환식 또는 7-10-원 이환식 헤테로환식 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자에 대한 언급에 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리에서, 질소는 N(3,4- 디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이), 또는 $^{+}$NR(TV-치환된 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다. 헤테로환식 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트 기에 부착되어 안정적인 구조를 초래할 수 있고 고리 원자 중 임의의 것은 임의적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로환식 라디칼의 예는 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 고리", "헤테로환식 기", "헤테로환식 모이어티", 및 "헤테로환식 라디칼"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 또한 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로퀴놀리닐을 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 헤테로사이클릴 고리에 있다. 헤테로사이클릴 기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 임의적으로 치환

된다.

[0271] 헤테로환식 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트 기에 부착되어 안정적인 구조를 초래할 수 있고 고리 원자 중 임의의 것은 임의적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분적으로 불포화된 헤테로환식 라디칼의 예는 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 고리", "헤테로환식 기", "헤테로환식 모이어티", 및 "헤테로환식 라디칼"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 또한 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로퀴놀리닐을 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 헤테로사이클릴 고리에 있다. 헤테로사이클릴 기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0272] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부분적으로 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 다중 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만 본원에 정의된 바와 같이 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0273] 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 "임의적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의적으로"가 선행되든 아니든 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "임의적으로 치환된" 기는 기의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택된 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용에 의해 구상된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정적이거나 화학적으로 실행가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "안정적인"은 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 생산, 검출, 및 특정 구현예에서 회수, 정제, 및 사용을 허용하는 조건에 적용될 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0274] "임의적으로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자에 있는 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, SC(S)SR°; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)O-$N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-$N(R^\circ)_2$이며, 여기서 각 R°는 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(5-6 원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, R°의 2개의 독립적인 발생은 그들의 개입 원자(들)와 함께 취해 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 3-12-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성하며, 이는 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0275] R° 상의 적합한 1가 치환기(또는 R°의 2개의 독립적인 발생과 그들의 개입 원자를 함께 취하여 형성된 고리)는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; -O(할로$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$,

$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)$C(O)OR^{\bullet}$, 또는 $-SSR^{\bullet}$이며 여기서 각 $R^{\bullet}$는 비치환되거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0276] "임의적으로 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 다음을 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 여기서 R*의 각 독립적인 발생은 수소, 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의적으로 치환된" 기의 인접 치환가능한 탄소에 결합된 적합한 2가 치환기는 $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$를 포함하며, 여기서 R*의 각 독립적인 발생은 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0277] R*의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 할로겐, $-R^{\bullet}$, $-(할로R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(할로R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$를 포함하며, 여기서 각 $R^{\bullet}$는 비치환되거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0278] "임의적으로 치환된" 기의 치환가능한 질소 상의 적합한 치환기는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$를 포함하며; 여기서 각 $R^{\dagger}$는 독립적으로 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 $-OPh$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, $R^{\dagger}$의 2개의 독립적인 발생은 그들의 개입 원자(들)와 함께 취해 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-12-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0279] $R^{\dagger}$의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로겐, $-R^{\bullet}$, $-(할로R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(할로R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$이며, 여기서 각 $R^{\bullet}$는 비치환되거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0280] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 본원에 참조로 포함된 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기에서 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글

리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0281] 적절한 염기에서 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토 금속, 암모늄 및 $N(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은 적절한 경우 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0282] 본원의 변수의 임의의 정의에서 화학 기 목록에 대한 설명은 해당 변수의 정의를 임의의 단일 기 또는 나열된 기의 조합으로 포함한다. 본원의 변수에 대한 구현예의 설명은 해당 구현예를 임의의 단일 구현예 또는 임의의 다른 구현예 또는 이의 일부와의 조합으로 포함한다.

[0283] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 제한 없이, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유류에서 수득한 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다. 이러한 목적의 예는 수혈, 장기 이식, 생물학적 표본 저장, 및 생물학적 검정을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0284] 본원에 사용된 바와 같이, "치료적 유효량"은 원하는 생물학적 반응을 도출하는 물질(예를 들어, 치료제, 조성물, 및/또는 제형)의 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 물질의 치료적 유효량은 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 투약 레지멘의 일부로서 투여될 때, 질환, 장애, 및/또는 병태의 발병을 치료 및/또는 진단하기에 충분한 양이다. 이 분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 물질의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 전달될 물질, 표적 세포 또는 조직 등과 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료하기 위해 제형에 제공된 화합물의 유효량은 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특성을 경감, 개선, 완화하고/하거나, 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발병률을 감소시키는 양이다. 일부 구현예에서, "치료적 유효량"은 CFTR 연관 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치료하는 데 충분한 제공된 화합물을 함유하는 제공된 화합물, 또는 조성물의 적어도 최소량이다.

[0285] 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 질환(예를 들어, 본원에 설명된 질환 또는 장애)의 발생 또는 진행을 감소, 억제, 약화, 축소, 저지, 또는 안정화하거나, 질환의 중증도를 줄이거나 질환과 연관된 증상을 개선하는 것을 의미한다. 치료는 질환, 장애 또는 병태의 증상을 치료하는 것을 포함한다. 임의의 이론에 얽매이지 않고, 일부 구현예에서, 치료하는 것은 결핍된 CFTR 활성을 증대시키는 것을 포함한다. 원치않은 병태(예를 들어, 대상체의 질환 또는 다른 원치않은 상태)의 임상 징후 전에 투여되는 경우 치료는 예방적인 반면(즉, 이는 대상체에 원치않은 병태가 발생하는 것을 보호함), 원치않은 병태의 징후 후에 투여되는 경우, 치료는 치료적이다, (즉, 이는 기존의 원치않은 병태 또는 이의 부작용을 감소, 개선, 또는 안정화하는 것으로 의도됨).

[0286] 투여가 고려되는 "대상체"라는 용어는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 청년, 중년 또는 노인)) 및/또는 다른 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이); 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개와 같은 상업적으로 관련된 포유류를 포함한 포유류; 및/또는 닭, 오리, 거위, 메추라기, 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련된 조류를 포함한 조류를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 대상체는 인간이다.

[0287] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클"은 제형화된 화합물(들)의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 본원에 개시된 화합물의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 이나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 울 지방을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0288] "약제학적으로 허용되는 유도체"는 수용자에게 투여 시, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 활성 대사산물 또는 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 개시내용의 화합물의 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0289] 본원에 사용된 바와 같은 "투여 단위 형태"라는 표현은 치료할 환자에게 적절한 제제의 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 그러나, 본 개시내용의 화합물 및 조성물의 총 일일 용법은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의가 결정하는 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 효과적인 용량 수준은 치료할 장애 및 장애의 중증도; 이용되는 특이적 화합물의 활성; 이용되는 특이적 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식단; 투여 시간, 투여 경로, 및 이용되는 특이적 화합물의 배설 속도; 치료 지속기간; 이용되는 특이적 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사한 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0290] 치료 방법에 대한 "반응"은 특히 부정적인 증상의 감소 또는 개선, 질환 또는 이의 증상의 진행 감소, 유익한 증상 또는 임상 결과의 증가, 부작용 완화, 질환 안정화, 질환의 부분적 또는 완전한 치료 등을 포함할 수 있다.

[0291] 본원에 사용된 바와 같이, "CFTR"은 낭포성 섬유증 막관통 전도도 조절제를 의미한다. CFTR 이온 채널 기능의 결함은 CFTR의 기능 상실 돌연변이로 인해 발생한다. 이러한 돌연변이는 외분비샘 기능장애, 비정상적인 점액섬모 청소율로 이어져 낭포성 섬유증을 유발한다. 낭포성 섬유증(CF) 환자에서 가장 흔한 CFTR 돌연변이는 위치 508에서 페닐알라닌에 대한 코돈의 3개 뉴클레오티드의 특이적 결실로 이어진다. 전 세계 CF 환자의 ~70%에서 발견되는 이 돌연변이는 "ΔF508"로 언급된다. ΔF508 돌연변이는 CFTR NBD1 도메인의 안정성을 감소시키고 CFTR 도메인간 조립을 제한한다. CF는 상염색체 열성 질환이므로, ΔF508 CFTR 돌연변이를 보유하는 CF 환자는 또한 CFTR의 두번째 결함 사본을 가지고 있어야 한다. 대략 2000개의 상이한 CF 유발 CFTR 돌연변이가 CF 환자에서 식별되었다. ΔF508 CFTR 돌연변이를 보유하는 CF 환자는 해당 돌연변이에 대해 동종접합성(homozygous)일 수 있다(ΔF508/ΔF508). CF 환자는 또한 이러한 환자의 두번째 CFTR 대립유전자가 대신에 상이한 CFTR 기능 상실 돌연변이를 함유하는 경우 ΔF508 이형접합성(heterozygous)일 수 있다. 이러한 CFTR 돌연변이는 G542X, G551D, N1303K, W1282X, R553X, R117H, R1162X, R347P, G85E, R560T, A455E, ΔI507, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, 및 G1349D를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0292] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CFTR 조절제"는 CFTR의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭한다. 특정 측면에서, CFTR 조절제는 CFTR 교정제 또는 CFTR 강화제 또는 교정제 및 강화제의 활성을 갖는 이중 작용 화합물이다.

[0293] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CFTR 교정제"는 기능적 CFTR 단백질의 양을 증가시켜 세포 표면으로 CFTR 채널 기능을 향상시키는 화합물을 지칭한다. CFTR 교정제는 CFTR의 잘못 접힘을 부분적으로 "구제"하여 세포 표면에서 돌연변이를 유발하는 CF를 보유하는 CFTR 단백질의 성숙 및 기능적 발현을 가능하게 한다. 교정제의 예는 VX-809, VX-661, VX-152, VX-440, VX-983, 및 GLPG2222를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 화합물은 CFTR 단백질과 직접적으로 상호작용하여 합성 동안 접힘 및 형태적 성숙을 지연시킬 수 있다.

[0294] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CFTR 강화제"는 세포 표면에 위치한 CFTR 단백질의 이온 채널 활성을 증가시켜 이온 수송 향상을 초래하는 화합물을 지칭한다. CFTR 강화제는 돌연변이에 의해 유발된 결함이 있는 채널 기능을 복구한다. 강화제의 예는 이바카프토르(VX770), 중수소화 이바카프토르(CPT 656), 제니스테인 및 GLPG1837을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0295] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CFTR 약리학적 샤페론"(PC)은 단백질에 직접적으로 결합함으로써 CFTR 단백질을 네이티브 상태에서 안정화하는 화합물을 지칭한다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CFTR 단백질항상성 조절제"(PR)는 세포 내에서 단백질 접힘 효율을 향상시키는 화합물을 지칭한다. PR은 전사, 접힘 및/또는 막 수송 기계의 활성화를 변경할 뿐만 아니라, 소포체(ER) 또는 원형질막에서 부분적으로 접혔지만 기능적인 이형태체의 분해를 방해할 수 있다.

[0297] 본원에 사용된 바와 같이, "CFTR 질환 또는 병태"는 결함이 있는 CFTR 활성과 연관된 질환 또는 병태, 예를 들어, 낭포성 섬유증, 선천성 양측 정관형성 부전증(CBAVD), 급성 재발성, 또는 만성 췌장염, 파종성 기관지확장증(disseminated bronchiectasis), 천식, 알레르기성 폐 아스페르길루스증(allergic pulmonary aspergillosis), 흡연 관련 폐 질환, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 부비동염(chronic sinusitis), 안구 건조증, 단백질 C 결핍증(protein C deficiency), 무베타 지질단백혈증(A-beta.-lipoproteinemia), 리소좀 저장 질환(lysosomal storage disease), 1형 킬로미크론혈증(type 1 chylomicronemia), 경미한 폐 질환, 지

질 처리 결핍증(lipid processing deficiencies), 1형 유전성 혈관부종(type 1 hereditary angioedema), 혈액응고-섬유소용해(coagulation-fibrinolyis), 유전성 혈색소침착증(hereditary hemochromatosis), CFTR 관련 대사 증후군, 만성 기관지염(chronic bronchitis), 변비(constipation), 췌장 부전증(pancreatic insufficiency), 유전성 폐기종(hereditary emphysema), 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)을 지칭한다.

[0298] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합," "조합된," 및 관련된 용어는 본 개시내용에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 별도의 단위 투여 형태로 투여되거나 단일 단위 투여 형태로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 제공된 화합물, 추가적인 치료제, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

[0299] *대안적인 구현예*

[0300] 대안적인 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수소는 ^{2}H(D 또는 중수소) 또는 ^{3}H(T 또는 삼중수소)일 수 있고; 탄소는 예를 들어, ^{13}C 또는 ^{14}C일 수 있고; 산소는 예를 들어, ^{18}O일 수 있고; 질소는 예를 들어, ^{15}N일 수 있고 등이다. 다른 구현예에서, 특정 동위원소(예를 들어, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O, 또는 ^{15}N)는 화합물의 특이적 부위를 차지하는 원소의 총 동위원소 풍부도의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.9%를 나타낼 수 있다.

[0301] *약제학적 조성물*

[0302] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (A)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에서 고려되는 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 CFTR, 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 조절하는 데 효과적이도록 한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 CFTR, 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 조절하는 데 효과적이도록 한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용에 의해 고려되는 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 의해 고려되는 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

[0303] 일부 구현예에서, 본원에서 고려되는 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 특히 CFTR에서 단백질, 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 조절하는 데 효과적이도록 한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 CFTR, 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 조절하는 데 효과적이도록 한다.

[0304] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 화학식 (A)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유지성 현탁액일 수 있다. 일부 구현예에서, 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올의 용액일 수 있다. 일부 구현예에서, 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 예는 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용되는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0305] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0306] 화학식 (A)의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 일부 구현예에서, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 일부 구현예에서, 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 윤활제 및 현탁제와 조합된다. 일부 구현예에서, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0307] 대안적으로, 화학식 (A)의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위해 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이므로 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 무자극성 부형제와 제제를 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0308] 화학식 (A)의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 특히 치료 표적이 눈, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 포함하여, 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함할 때 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 영역 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액상 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0309] 화학식 (A)의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조되며 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 불소탄소, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여 식염수 용액으로 제조될 수 있다.

[0310] 일부 구현예에서, 단일 투여 형태로 조성물을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 모드에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 이러한 조성물을 받는 환자에게 하루에 체중 kg 당 0.01-100 mg 사이의 억제제 투여량으로 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0311] *본 개시내용의 화합물을 사용하는 방법*

[0312] 상기 논의된 바와 같이, CFTR은 2개의 6개 막 스패닝 도메인(MSD1 및 MSD2), 2개의 뉴클레오티드 결합 도메인(NBD1 및 NBD2), 조절 영역(R) 및 4개의 세포질 루프(CL1-4)로 구성된다. CFTR 단백질은 주로 염화물, 중탄산염 및 티오시아네이트를 포함하여 음이온을 세포 내외로 전달하는 기능을 하는 상피 세포의 정단막에 위치한다. 가장 빈번한 CFTR 돌연변이는 첫번째 뉴클레오티드 결합 도메인(NBD1)의 잔기 508에서 페닐알라닌의 프레임 내 결실(ΔF508)이다. 돌연변이는 ER에서 CFTR의 생산, 그의 올바른 접힘, 원형질막으로의 이동 및 세포에 대한 이온 채널로서 정상적인 기능에 여러 해로운 영향을 미친다.

[0313] 이러한 부정적인 효과 중 하나는 NBD1 도메인이 부분적으로 또는 잘못 접혀서 세포 내에서 비정상적인 단백질로 인식되고 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(UPS)을 통한 ER 연관 분해(ERAD)에 의해 폐기하기 위해 태그된다는 점이다. 부분적으로 또는 잘못 접힌 CFTR 단백질이 ER에서 나오면, 단백질은 골지 구획에서 복잡한 글리코실화를 통해 원형질막으로 이동해야 하고 기능적으로 삽입되어야 한다. 야생형 CFTR에서, CFTR의 20-40%만이 원형질막에 도달하며, 이는 CFTR이 개별 NBD의 에너지 불안정성, 느린 도메인 조립, 및 비교적 빠른 ERAD 동역할을 가지며 이는 모두 비효율적인 접힘에 기여하고 CFTR을 돌연변이에 의한 구조적 교란에 민감하게 한다는 것을 나타낸다.

[0314] 야생형 CFTR에서, NBD1 도메인은 동시 번역으로 접히는 반면 다른 도메인은 번역 후에 접힌다. 돌연변이된 ΔF508 CFTR은 NBD1 접힘을 손상시키지만 그의 백본 구조 및 열역학적 안정성은 야생형 CFTR과 유사하다. 지연된 접힘 동역학에 따라, 돌연변이된 ΔF508 CFTR NBD1은 접힘 활성화 에너지가 증가한다. 적절한 접힘 부족은 소수성 잔기가 NBD1의 표면에 노출되게 하여 다른 CFTR 단백질과의 응집을 유발한다. 따라서, 돌연변이된 CFTR의 응집 온도는 41℃에서 33℃로 떨어진다. 이 불안정성 수준은 생리학적 온도(인간에서 37℃)에서 잘못 접힌 돌연변이체 CFTR의 더 큰 백분율을 생성한다. 돌연변이체 CFTR은 동역학 및 열역학적 접힘 결함을 둘 다 겪는다. CFTR 안정화제는 이러한 접힘 결함을 해결할 수 있지만, 돌연변이체 NBD1 접힘의 완전한 에너지 교정은 CFTR 생합성 처리를 초래하지 않는 것으로 나타났으며, 이는 계면 안정성에 대한 필요성을 강조한다.

[0315] 개시된 CFTR 교정제는 NBD 도메인과 상호작용하여 올바른 접힘 위치 R을 안정화할 수 있으므로, CFTR은 세포에서 제거하기 위해 표지되지 않는다. 올바른 접힘의 보존은 CFTR이 야생형 수준에서 염화물 이온 채널로서 기능할 수 있게 한다. 일부 구현예에서, 개시된 CFTR 교정제는 야생형 CFTR의 성능을 향상시킬 수 있다.

[0316] CFTR 안정화제는 Δ508 CFTR이 ER에서 빠져나가는 것과 원형질막에 축적되는 것을 촉진하는 CFTR 교정제와 같은

다른 치료제와 조합하여 기능할 수 있다. CFTR 세포 표면 발현의 양을 증가시키면 강화제 및 cAMP 작용제 둘 다에 의한 채널 활성화 후 염화물 전도도 개선을 초래할 수 있다. 따라서, CFTR 안정화제와 CFTR 교정제 및 강화제의 조합, 임의적으로 cAMP 작용제 또는 아래에 기재된 바와 같은 또 다른 치료제와의 조합이 본원에 개시된다.

[0317] 세포를 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 결함이 있는 CFTR 활성을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 세포를 접촉시키는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 발생하여, 결함이 있는 CFTR 활성에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료한다.

[0318] 또한, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 결함이 있는 CFTR 활성에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류, 바람직하게는 인간이다. 일부 구현예에서, 질환은 상피 막을 가로질러 체액 부피 조절, 특히 CF 또는 COPD와 같은 폐쇄성 기도 질환과 연관된다.

[0319] 이러한 질환 및 병태는 낭포성 섬유증, 천식, 흡연 유발 COPD, 만성 기관지염, 부비동염(rhinosinusitis), 변비, 췌장염, 췌장 부전증, 선천성 양측 정관형성 부전증(CBAVD)에 의해 유발된 남성 불임, 경미한 폐 질환, 특발성 췌장염, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(ABPA), 간 질환, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소침착증, 혈액응고-섬유소용해 결핍증, 단백질 C 결핍증, 1형 유전성 혈관부종, 지질 처리 결핍증, 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia), 1형 킬로미크론혈증, 무베타지질단백혈증, 리소좀 저장 질환, I-세포 질환/가성 헐러(pseudo-Hurler), 뮤코다당질축적증(mucopolysaccharidoses), 샌드호프병/테이-삭스병(Sandhof/Tay-Sachs), 크리글러-나자르 II형(Crigler-Najjar type II), 다발성내분비병증(polyendocrinopathy)/고인슐린혈증(hyperinsulemia), 진성 당뇨병(Diabetes mellitus), 라론 왜소증(Laron dwarfism), 밀레오퍼옥시다제 결핍증(myleoperoxidase deficiency), 원발성 부갑상선기능항진증(primary hypoparathyroidism), 흑색종, 글리칸증(glycanosis) CDG 1형, 선천성 갑상선기능저하증(congenital hyperthyroidism), 골형성 부전증(osteogenesis imperfecta), 선천성 저피브리노겐혈증(hereditary hypofibrinogenemia), ACT 결핍증, 요붕증(DI), 신경물리학적 DI, 신원성(neprogenic) DI, 샤르코 마리 투스 증후군(Charcot-Marie Tooth syndrome), 펠리제우스 메르츠바하병(Perlizaeus-Merzbacher disease), 신경퇴행성 질환, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 픽병(Pick's disease), 여러 폴리글루타민 신경 장애, 헌팅톤병(Huntington's), 척수소뇌성 운동실조증(spinocerebellar ataxia) I형, 척수 및 구근 근위축증(spinal and bulbar muscular atrophy), 치아적핵창백루이체(dentatorubal pallidoluysian), 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 전염성 해면상뇌병증(spongiform encephalopathy), 유전성 크로이츠펠트 야콥병(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease), 파브리병(Fabry disease), 슈트로이슬러 샤잉커 증후군(Straussler-Scheinker syndrome), COPD, 안구건조증, 쇼그렌병(Sjogren's disease), 골다공증(Osteoporosis), 골감소증(Osteopenia), 뼈 치유 및 뼈 성장, 뼈 회복, 뼈 재생, 뼈 흡수 감소, 뼈 침착 증가, 고함스 증후군(Gorham's Syndrome), 염화물 통로병(chloride channelopathies), 선천성 근긴장증(myotonia congenita), 바터 증후군(Bartter's syndrome) III형, 덴트병(Dent's disease), 병적놀람증(hyperekplexia), 간질(epilepsy), 병적놀람증, 리소좀 저장 질환, 안젤만 증후군(Angelman syndrome), 원발성 섬모 운동이상증(PCD), 역위(situs inversus)를 동반한 PCD, 역위를 동반하지 않는 PCD 및 섬모 결여증(ciliary aplasia)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0320] 이러한 질환 및 병태는 낭포성 섬유증, 선천성 양측 정관형성 부전증(CBAVD), 급성 재발성, 또는 만성 췌장염, 파종성 기관지확장증, 천식, 알레르기성 폐 아스페르길루스증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 부비동염, 안구 건조증, 단백질 C 결핍증, 무베타지질단백혈증, 리소좀 저장 질환, 1형 킬로미크론혈증, 경미한 폐 질환, 지질 처리 결핍증, 1형 유전성 혈관부종, 혈액응고-섬유소용해, 유전성 혈색소침착증, CFTR 관련 대사 증후군, 만성 기관지염, 변비, 췌장 부전증, 유전성 폐기종, 및 쇼그렌 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 질환은 낭포성 섬유증이다.

[0321] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 낭포성 섬유증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 낭포성 섬유증의 중증도를 완화하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 낭포성 섬유증이 발생할 위험이 있으며, 투여는 대상체에서 낭포성 섬유증 증상이 발병하기 전에 수행된다.

[0322] 결함이 있는 CFTR 활성에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물이 본원에 제공된다. 또한 결함이 있는 CFTR 활성에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 용도가 본원에 제공된다.

[0323] 생물학적 샘플에서 CFTR 또는 이의 단편의 활성을 시험관 내 또는 생체 내에서 측정하는 데 사용하기 위한 키트가 본원에 제공된다. 키트는 (i) 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 (ii) a) 화합물 또는 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키고; b) 상기 CFTR 또는 이의 단편의 활성을 측정하기 위한 지침을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 포유류에서 수득한 생검 물질 또는 이의 추출물; 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 다른 체액, 또는 이의 추출물이다. 일부 구현예에서, 포유류는 인간이다.

[0324] *조합 치료*

[0325] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합 요법"은 대상체(예를 들어, 인간)에게 2개 이상의 CFTR 조절제, 또는 CFTR 조절제 및 제제, 예컨대 항생제, ENaC 억제제, GSNO(S-니트로소티올, s-니트로글루타티온) 환원효소 억제제, 및 CRISPR Cas 교정 요법 또는 시스템(US 2007/0022507 등에 기재된 바와 같음)을 투여하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 조합 요법은 본원에 기재된 화합물과 CFTR 단백질 또는 ABC 단백질 활성을 조절하는 화합물(예를 들어, WO2018167690A1 등에 기재된 바와 같음)을 투여하는 것을 포함한다

[0326] 특정 구현예에서, 결함이 있는 CFTR 활성에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 하나 이상의 다른 치료제(들)와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나의 다른 치료제가 투여된다. 다른 구현예에서, 적어도 2개의 다른 치료제가 투여된다.

[0327] 특정 구현예에서, 결함이 있는 CFTR 활성에 의해 매개된 질환 또는 병태를 예방하는 방법은 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 하나 이상의 다른 치료제(들)와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나의 다른 치료제가 투여된다. 다른 구현예에서, 적어도 2개의 다른 치료제가 투여된다.

[0328] 추가적인 치료제는 예를 들어, ENaC 억제제, 점액용해제, 점액 유동학 조절제, 기관지확장제, 항생제, 항감염제, 항염증제, 이온 채널 조절제, 유전자 또는 mRNA 요법에 사용되는 치료제, 기도 표면 액체를 감소시키고/시키거나 기도 표면 PH를 감소시키는 제제, CFTR 교정제, 및 CFTR 강화제, 또는 CFTR 활성을 조절하는 다른 제제를 포함한다. 다른 치료제는 WO2012/170889에 기재된 것들과 같은 리포솜 조성물 성분, WO2016/130943에 기재된 것들과 같은 RNA 절단을 용이하게 하는 하이브리드 올리고뉴클레오티드, 및 WO2016/130929에 기재된 바와 같은 유전자 발현을 조절하는 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0329] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 하나 이상의 CFTR 조절제, 하나 이상의 CFTR 교정제 및 하나 이상의 CFTR 강화제로부터 선택된다.

[0330] 추가적인 치료제의 비제한적인 예는 VX-770(이바카프토르), VX-809(루마카프토르(Lumacaftor), 3-(6-(I-(2,2-5 디플루오로벤조[d][1, 3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카르복사미도)-3-메틸피리딘-2-일) 벤조산, VX-661(테자카프토르(Tezacaftor), I-(2,2-디플루오로-1, 3-벤조디옥솔-5-일)-N-[I-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-6-플루오로-2-(2-하이드록시-1, I-디메틸에틸)- IH-인돌-5-일]- 사이클로프로판카르복사미드), VX-983, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-371, 오캄비(Orkambi), 아탈루렌(Ataluren)(PTC 124)(3-[5-(2-플루오로페닐)-1, 2,4-옥사디아졸-3-일]벤조산), PTI-130(단백질항상성), PTI-801, PTI-808, PTI-428, N91115.74(카보손스타트), WO2011113894에 기재된 QBW251(Novartis) 화합물, 화합물 N30 Pharmaceuticals(예를 들어, WO 2014/186704), 중수소화 이바카프토르(예를 들어, CTP-656 또는 VX-561), GLPG 2222, GLPG2451, GLPG3067, GLPG2851, GLPG2737, GLPG 1837(N-(3-카르바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-5-카르복사미드), GLPG 2665(Galapagos), FDL 169(Flatley Discovery lab), FDL 176, FDL438, FDL304, FD2052160, FD1881042, FD2027304, FD2035659, FD2033129, FD1860293, CFFT-Pot01, CFFT-Pot-02, P-1037, 글리세롤, 페닐부티레이트 등을 포함한다.

[0331] 추가적인 치료제의 비제한적인 예는 미국 특허 출원 번호 62/944,141, 62/944,158 및 62/944,188에 개시된 화합물을 포함하며, 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0332] 항염증제의 비제한적인 예는 N6022(3-(5-(4-(IH-이미다졸-I-일)10 페닐)-I-(4-카르바모일-2-메틸페닐)-'H-피롤-2-일) 프로판산), 이부프로펜, 레나바숨(아나바숨), 아세빌루스타트(CTX-4430), LAU-7b, POL6014, 도코사헥사엔산, 알파-1 항-트립신, 실데나필이다. 추가적인 치료제는 또한 점액용해제, 점액유동학 개질제(예컨대 고장성

식염수, 만니톨, 및 올리고당류 기반 요법), 기관지확장제, 항감염제(예컨대 타조박탐, 피페라실린, 리팜핀, 메로페눔, 세프타지딤, 아즈트레오남, 토브라마이신, 포스포마이신, 아지트로마이신, 아미트립틸린, 반코마이신, 갈룸 및 콜리스틴), 항감염제, 항염증제, 본 개시내용의 화합물 이외의 CFTR 조절제, 및 영양제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가적인 치료제는 판크렐립파제(Pancrelipase) 또는 리프로타마제(Liprotamase)로 치료할 수 있는 외분비 췌장 부전증과 같은 낭포성 섬유증의 동반 질환에 대한 치료를 포함할 수 있다.

[0333] CFTR 강화제의 예는 이바카프토르(VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837, 및 N-(3-카르바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-5-카르복사미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 강화제의 예는 또한 공개문헌 WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823, 및 미국 특허 출원 일련 번호 14/271,080, 14/451,619 및 15/164,317에 개시되어 있다.

[0334] 교정제의 비제한적인 예는 루마카프토르(VX-809), 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일}사이클로프로판 카르복사미드(VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160, 및 FD2035659를 포함한다. 교정제의 예는 또한 US20160095858A1, 및 미국 출원 일련 번호 14/925,649 및 14/926,727에 개시되어 있다.

[0335] 특정 구현예에서, 추가적인 치료제는 CFTR 증폭제이다. CFTR 증폭제는 강화제 및 교정제과 같은 알려진 CFTR 조절제의 효과를 향상시킨다. CFTR 증폭제의 예는 PTI130 및 PTI-428을 포함한다. 증폭제의 예는 또한 공개문헌 WO2015138909 및 WO2015138934에 개시되어 있다.

[0336] 특정 구현예에서, 추가적인 치료제는 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC)의 활성을 채널을 차단함으로써 직접적으로 또는 ENaC 활성을 증가시키는 프로테아제(예를 들어, 세린 프로테아제, 채널 활성화 프로테아제)의 조절에 의해 간접적으로 감소시키는 제제이다. 이러한 제제의 예시는 카모스타트(트립신 유사 프로테아제 억제제), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, 에어로리틱(Aerolytic), 아밀로라이드, AZD5634, 및 VX-371을 포함한다. 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC)의 활성을 감소시키는 추가적인 제제는 예를 들어, PCT 공개 번호 WO2009074575 및 WO2013043720; 및 미국 특허 번호 8,999,976에서 찾을 수 있다.

[0337] 일 구현예에서, ENaC 억제제는 VX-371이다.

[0338] 일 구현예에서, ENaC 억제제는 SPX-101(S18)이다.

[0339] 특정 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물과 제2 치료제의 조합은 암 및 아데노신에 의해 매개되는 다른 질환 또는 장애의 치료에서 상승 효과를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 조합은 부가 효과를 가질 수 있다.

[0340] **예시**

[0341] 약어:

[0342] Boc: tert-부틸옥시카르보닐

[0343] DEA: 디에틸 아민

[0344] DBU: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0345] DMSO: 디메틸 술폭사이드

[0346] dppf: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0347] DTT: 디티오트레이톨

[0348] ESI: 전자 분무 이온화

[0349] HATU: 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[0350] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0351] LC-MS: 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[0352] NIS: *N*-요오도숙신이미드

[0353] Pd/C: 탄소 상 팔라듐

[0354] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피

[0355] TBS: *tert*-부틸디메틸실릴

[0356] TIPS: 트리이소프로필실릴

[0357] THF: 테트라하이드로푸란

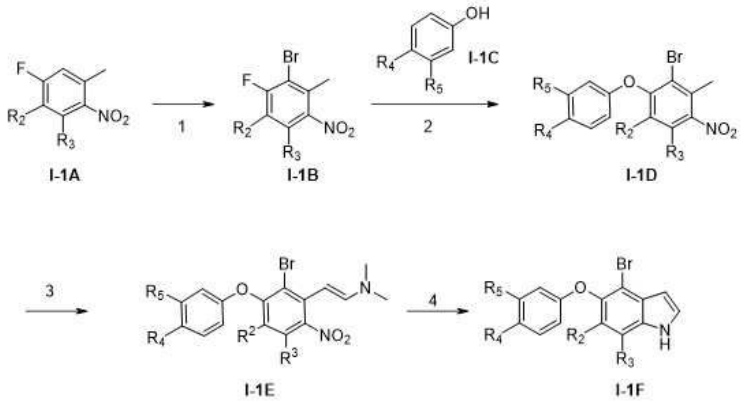
[0358] THP: 테트라하이드로피란

[0359] Ts: 토실

[0360] 일반 절차

[0361] 본 개시내용의 화합물은 화학식 (A)의 화합물을 제조할 수 있는 수단을 예시하는 다음 합성 반응식 및 방법과 관련하여 더 잘 이해될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 반응식 I 내지 VII에 예시된 다양한 합성 절차에 의해 제조될 수 있다.

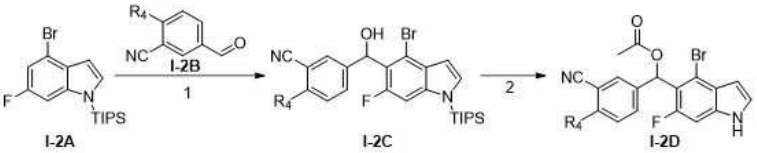
[0362] **반응식 I-1: 인돌 합성 1**



[0363]

[0364] 중간체 **I-1F**는 반응식 I-1에 예시된 바와 같이 제조할 수 있다. 적절히 치환된 메틸 니트로벤젠(**I-1A**)을 브롬화하여(단계 1) 브로마이드 **I-1B**를 제공한다. 화합물 **I-1B**를 페놀 **I-1C**와 축합하여(단계 2) **I-1D**를 제공한다. **I-1D**를 N,N- 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈로 처리하여(단계 3) **I-1E**를 형성한 후 환원-환화시켜(단계 4) **I-1F**를 생성한다.

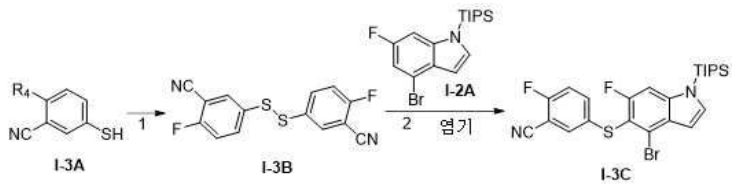
[0365] **반응식 I-2: 인돌 합성 2**



[0366]

[0367] 브로모 인돌 중간체 **I-2D**는 반응식 **I-2**에 따라 합성할 수 있다. 트리이소프로필실릴 보호된 인돌 **I-2A**를 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 강염기로 탈양성자화한 다음, 알데하이드 **I-2B**로 처리하여(단계 1) **I-2C**를 형성한다. 알코올 I-2C를 아세틸 보호하여 **I-2D**를 제공한다.

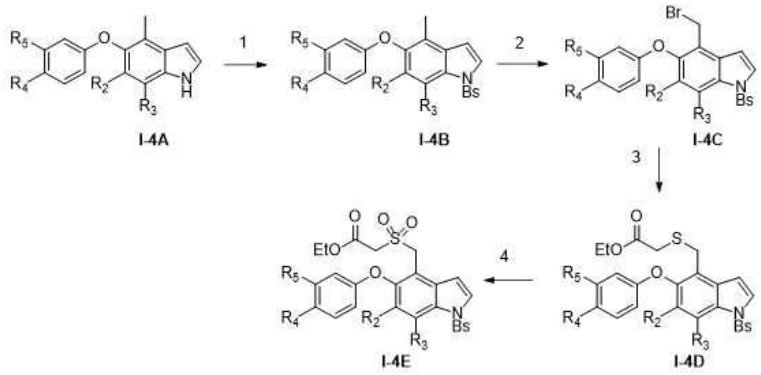
[0368] **반응식 I-3: 인돌 합성 3**



[0369]

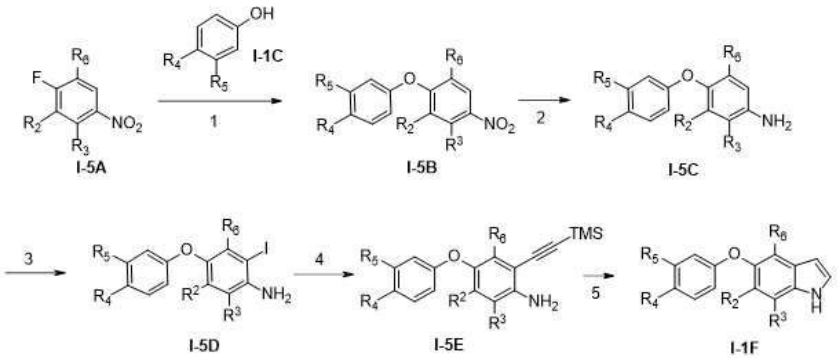
[0370] 유사한 방법을 사용하여 중간체 I-3C를 제조한다. 티올 I-3A를 디티오에테르 I-3B로 산화시킨 다음, 인돌 I-2A의 위치 특이적 탈양성자화를 위해 강염기로 처리하여 I-3C를 수득한다.

[0371] **반응식 I-4: 인돌 합성 4**

[0372] 

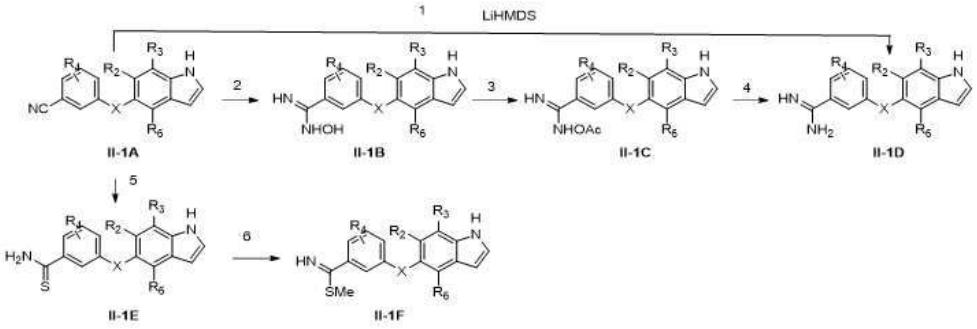
[0373] 중간체 I-4E는 반응식 I-4에 제시된 바와 같이 4-단계 순서로 제조한다. 인돌로 보호한 다음(단계 1), 메틸 기로 브롬화하여(단계 2) 중간체 I-4C를 수득하고, 이를 에틸 티오아세테이트로 처리하여(단계 3) I-4D를 형성한다. I-4D를 산화시켜 I-4E를 수득한다.

[0374] **반응식 I-5: 인돌 합성 5**

[0375] 

[0376] 반응식 I-5는 중간체 I-1F를 제조하는 대체 방법을 설명한다. 중간체 I-5A를 페놀 I-1C와 축합하여(단계 1) 중간체 I-5B를 생성한다. 니트로 기를 아민으로 환원시켜(단계 2) I-5C를 수득하고, 여기에 요오드를 도입하여(단계 3) 중간체 I-5D를 제공한다. 그런 다음 중간체 1-5D를 보호된 아세틸렌과 결합하여 중간체 I-5E를 생성한다(단계 4). I-5E를 환화하여(단계 5) 핵심 중간체 I-1F를 생성한다.

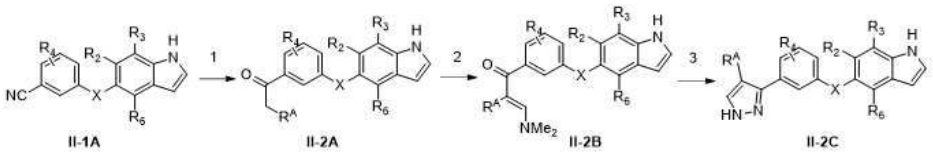
[0377] **반응식 II-1: 아미딘, 티오아미드 및 메틸 이미도티오에이트 합성**

[0378] 

[0379] 중간체 아미딘 II-1D는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로 처리하는 경우 상응하는 니트릴 II-1A에서 1 단계로 제조할 수 있다(단계 1). 대안적으로, 아미딘 II-1D는 또한 3-단계 순서로 제조할 수 있다. 하이드록실아민을 니트릴 II-1A에 첨가하여 하이드록시아미딘을 생성한다(단계 2). 아세틸화(단계 3) 후 수소화하여 아미딘 II-1D를 수득한다. 니트릴을 대안적으로 티오아미드 II-1E로 전환할 수 있다(단계 5). 티오아미드를 요오도메탄과 같

은 활성 메틸 공급원으로 처리하는 경우 메틸 벤즈이미도티오에이트가 형성된다(단계 6).

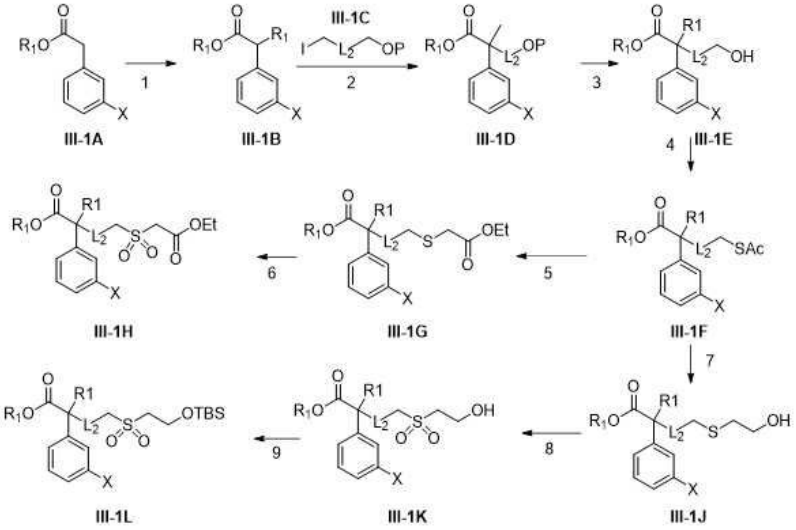
[0380] **반응식 II-2: 피라졸 합성**



[0381]

[0382] 중간체 II-2C는 3-단계 순서를 통해 합성할 수 있다. 니트릴 II-1A 또는 또 다른 관련된 전구체로부터 제조된(단계 1) 케톤 II-2A를 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(단계 2)과 축합시킨다. 생성된 이민을 하이드라진으로 환화하여(단계 3) 피라졸 II-2C를 형성한다.

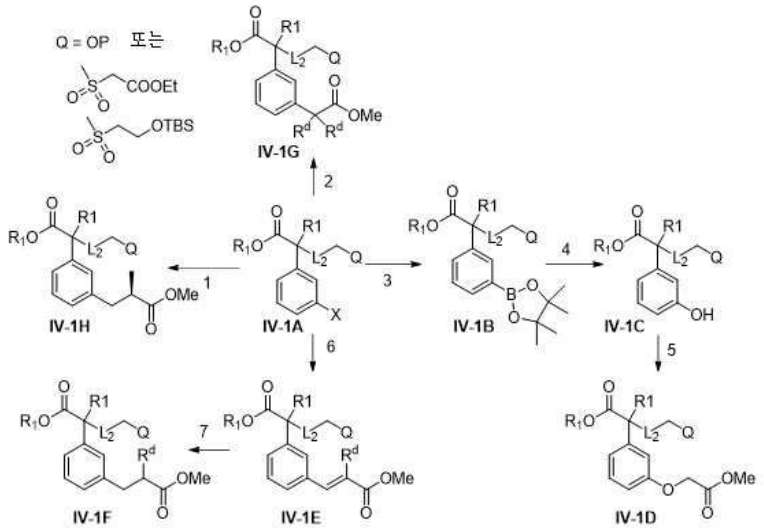
[0383] **반응식 III-1: 4차 탄소 중심 함유 술폰의 합성**



[0384]

[0385] 중간체 III-1K, III-1L, III-1H의 합성은 반응식 III-1에 제시된다. 페닐 아세트산을 단일 치환하여 III-1B를 형성한다(단계 1). 적절한 요오다이드로 치환하여(중간체 III-1C, 단계 2) III-1D를 생성한다. 탈보호(단계 3) 후 미츠노부 반응으로(단계 4) III-1F를 수득한다. 티올을 동일 반응계에서(*in sit*) 생성한 후, 상응하는 친핵체를 첨가하여(단계 5) 중간체 III-1G 및 III-1J를 형성한다. 적절한 산화제로 산화시켜 각각 III-1H 및 III-1K를 형성한다. III-1K를 TBS 보호하여 III-1L를 수득한다.

[0386] **반응식 IV-1: 알킬 또는 알킬옥시 산 쇄의 설치**

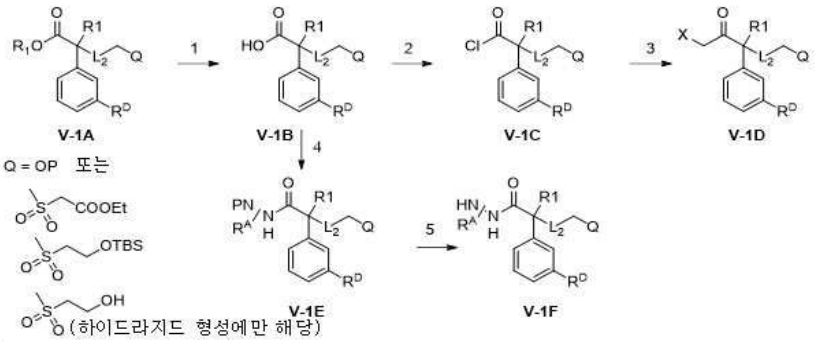


[0387]

[0388] 알킬 산 쇄의 설치는 반응식 IV-1에 예시되어 있다. 네기시 커플링(Negishi coupling) 또는 다른 유사한 커플링

반응을 사용하여 할라이드(IV-1A)에서 IV-1G(단계 2) 및 IV-1H(단계 1)를 형성한다. 헤크(Heck) 반응시킨(단계 6) 후 수소화하여(단계 7) IV-1F를 수득한다. 알킬옥시 유사체 IV-1D는 브론산 에스테르를 페놀에 산화시킨(단계 4) 다음 알킬화하여(단계 5) 제조한다.

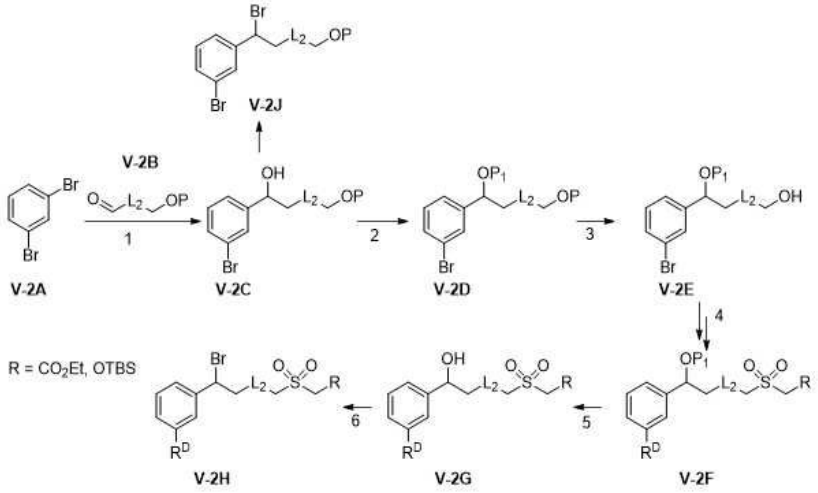
[0389] **반응식 V-1: 산 유도체 형성**



[0390]

[0391] 산 V-1B는 산 처리(R1이 tert-부틸인 경우), 비누화(R1이 메틸 또는 에틸과 같은 알킬인 경우), 또는 수소화(R1이 벤질인 경우)에 의해 탈보호하여 상응하는 에스테르 V-1A에서 수득한다. 브로모 또는 클로로 케톤 V-1D는 아실 클로라이드를 통해 상응하는 산(V-1B)에서 제조한다(단계 2). 아실 클로라이드 V-1C를 디아조메탄으로 처리한 후, 1,4-디옥산 중 수소 클로라이드 또는 아세트산 중 브롬화수소산과 반응시켜 브로모 또는 클로로 케톤 V-1D를 수득한다(단계 3). 산 V-1B를 또한 보호된(단일 치환된) 하이드라진과 커플링한(단계 4) 다음 탈보호하여(단계 5) (단일 치환된) 하이드라지드로 직접 전환할 수 있다.

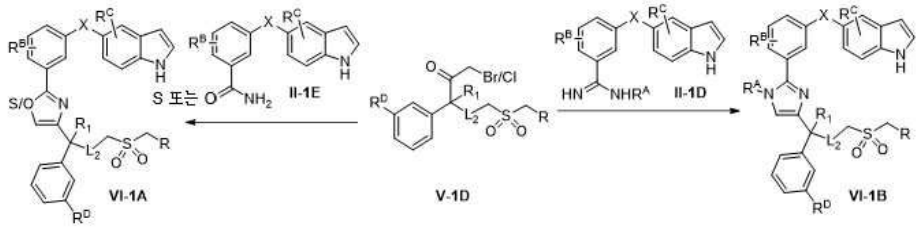
[0392] **반응식 V-2: 알코올/브로마이드 중간체**



[0393]

[0394] 중간체 V-2C, V-2J, V-2G 및 V-2H는 상응하는 피라졸 거대환식(macrocyclic) 화합물의 합성에 사용된다. 반응식 V-2는 그들의 제조 방법을 예시한다. V-2A를 단일 금속-할로겐 교환한 후 알데하이드 V-2B로 처리하여(단계 1) 알코올 V-2C를 생성하고, 이를 브로마이드 V-2J로 전환할 수 있다. 2차 알코올로 보호하고(단계 2) 1차 알코올로 탈보호하여(단계 3) V-2E를 수득한다. 3-1E에서 3-1H로 또는 3-1E에서 3-1L로 반응식 III에 기재된 것과 유사한 순서를 사용하여, V-2F를 수득한다. V-2F를 탈보호하여 V-2G를 수득한다(단계 5). V-2G를 브롬화하여(단계 6) 브로마이드 V-2H를 생성한다.

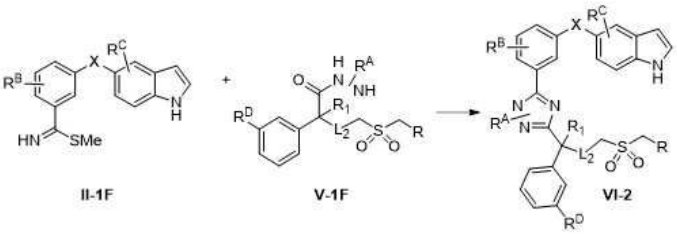
[0395] **반응식 VI-1: B 고리 1 형성**



[0396]

[0397] 반응식 **VI-1**은 고리 B의 이미다졸, 옥사졸, 및 티아졸 고리 시스템의 제조를 입증한다. 이미딘 **II-1D**를 브로모 또는 클로로 케톤 **V-1D**와 반응시켜(단계 1) **VI-1B**를 수득한다. 티오아미드/아미드(**II-1E**)를 브로모 또는 클로로 케톤 **V-1D**와 반응시킨 후 환화하여(단계 2) 옥사졸 또는 티아졸 **VI-1A**를 제공한다.

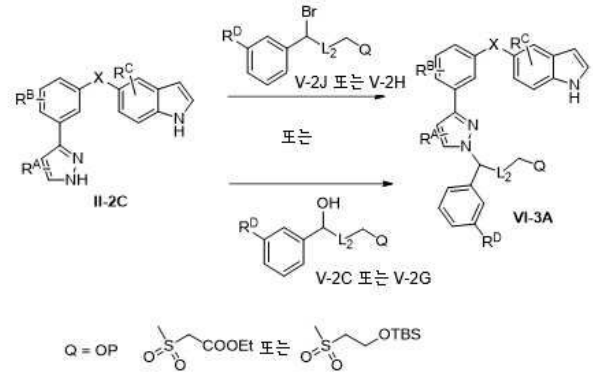
[0398] **반응식 VI-2: 트리아졸 형성**



[0399]

[0400] 치환 또는 비치환된 트리아졸 중간체 VI-2는 반응식 **VI-2**에 제시된 바와 같이 하이드라지드 **V-1F**를 **II-1F**와 반응시킨 후 제자리에서 환화를 통해 제조한다.

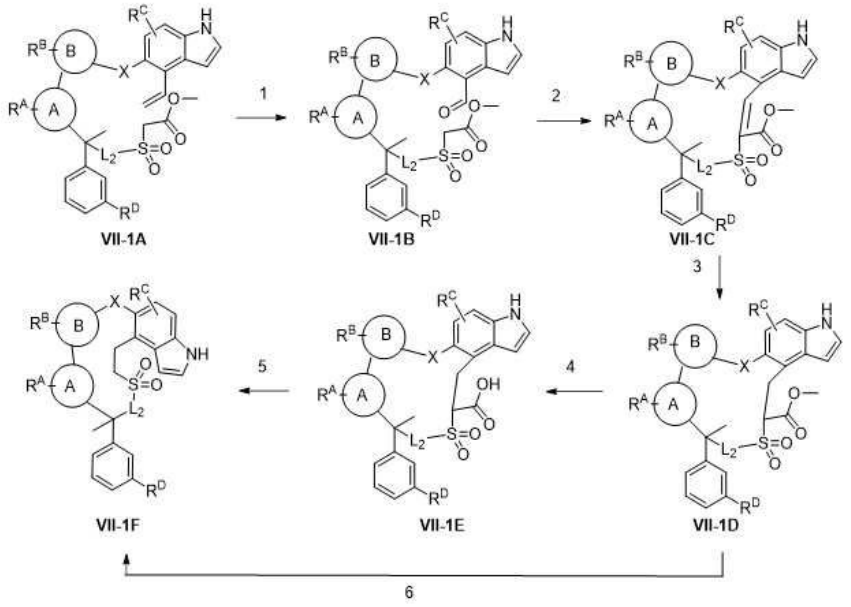
[0401] **반응식 VI-3: 피라졸 형성**



[0402]

[0403] **VI-3A**는 반응식 **VI-3**에 제시된 바와 같이, 염기의 존재 하에 상응하는 브로마이드 **V-2J** 또는 **V-2H**로부터 제조할 수 있거나, 알코올 **V-2C** 또는 **V-2G**를 통한 미츠노부 유형(Mitsunobu-type) 반응을 통해 제조할 수 있다

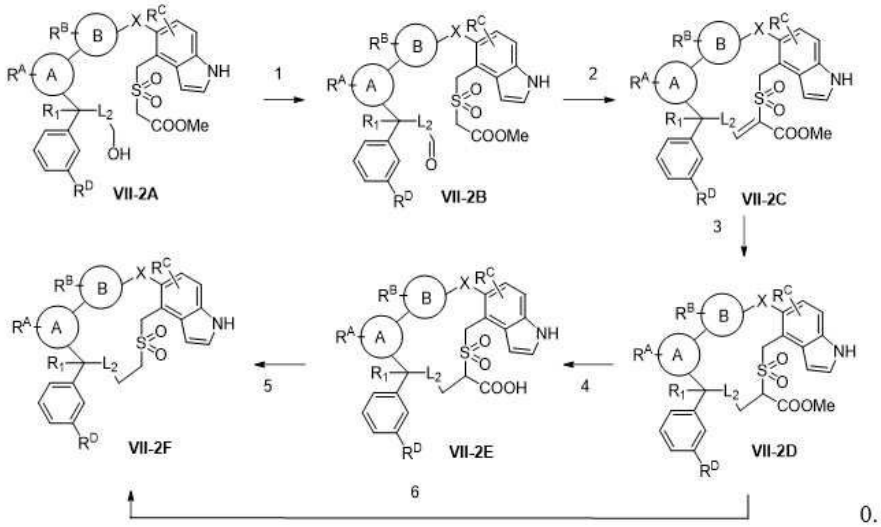
[0404] **반응식 VII-1: 축합을 통한 거대환화**



[0405]

[0406] 거대환화는 반응식 VII-1에 제시된 바와 같이 알데하이드 축합을 통해 달성할 수 있다. 비닐 인돌 **VII-1A**를 2-단계 디하이드록실화-산화 순서로 알데하이드로 산화시킨다(단계 1). 피페리딘-아세트산과 같은 촉매의 존재 하에 알데하이드 **VII-1B**를 분자내 축합하여 거대환식 알켄 **VII-1C**를 제공한다(단계 2). 알켄 **VII-1C**를 수소화하여 **(단계 3)** 에스테르 **VII-1D**를 형성한다. 에스테르 **VII-1D**를 비누화하여(단계 4) 산 **VII-1E**를 수득한다. **VII-1E**를 탈카르복실화하여(단계 5) **VII-1F**를 형성한다. 에스테르 **VII-1D**를 또한 하나의 단계에서 표준 반응 조건 하에 리튬 클로라이드와 같은 촉매로 1 단계로 탈카르복실화하여(단계 6) **VII-1F**를 수득한다.

[0407] **반응식 VII-2: 축합을 통한 거대환화(II)**

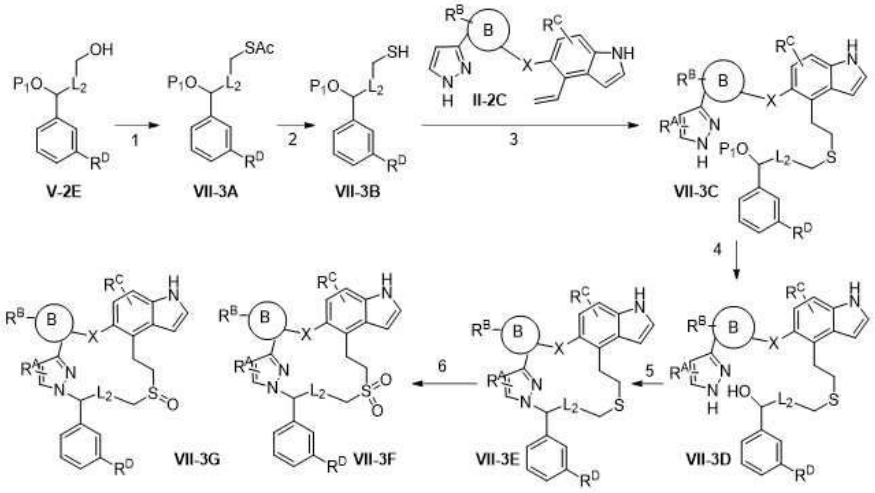


0.

[0408]

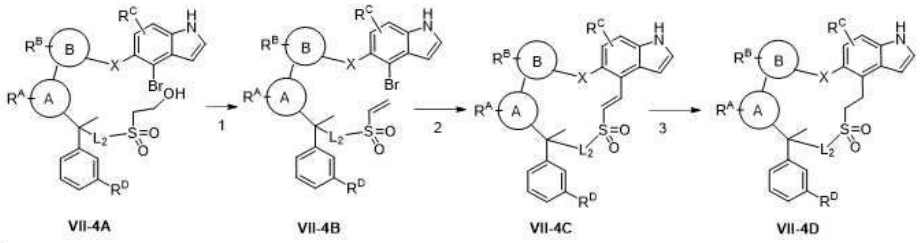
[0409] 알데하이드 축합을 통한 거대환화의 대체 버전은 반응식 **VII-2**에 제시되어 있다. 알코올 **VII-2A**를 2-요오독시벤조산과 같은 산화제를 사용하여 알데하이드 **VII-2B**로 산화시킨다(단계 1). 반응식 VII-1에서와 같이 동일한 순서에 따라, 매크로사이클 **VII-2F**를 3 또는 4개의 추가 단계에서 수득한다.

[0410] **반응식 VII-3: 미츠노부 반응을 통한 거대환화**

[0411] 

[0412] 피라졸 및 관련 매크로사이클의 경우, 반응식 VII-3에 제시된 바와 같이 거대환화를 위해 미츠노부 조건을 사용할 수 있다. 알코올 **V-2E**를 미츠노부 반응, 또는 2-단계 순서에 의해 티오에스테르 **VII-3A**로 전환하며(단계 1), 알코올을 요오도, 브로모, 메실레이트와 같은 우수한 이탈기로 전환한 다음, 나트륨 에탄 티오에이트와 같은 친핵체와 반응시킨다. 티오에스테르 **VII-3A**를 가수분해하여 티올 **VII-3B**를 형성한다. 티올 **VII-3B**를 비닐 **II-2C**로 처리하여(단계 3) 티오에테르 **VII-3C**를 형성한다. 알코올 **VII-3C**를 탈보호하여(단계 4) 알코올 **VII-3D**를 형성한다. 알코올 **VII-3D**의 거대환화는 적합한 미츠노부 시약에 의해 용이하게 하여(단계 5) 거대환식 티오에테르 **VII-3E**를 수득하고, 이를 산화시켜(단계 6) 술폰 **VII-3F** 또는 술폭사이드 **VII-3G**를 수득할 수 있다.

[0413] **반응식 VII-4: 헤크 반응을 통한 거대환화**

[0414] 

[0415] 거대환화는 또한 반응식 VII-3에 제시된 바와 같이 헤크 반응을 통해 달성할 수 있다. 알코올 술폰 **VII-4A**를 메실레이트 형성을 통해 탈수하여(단계 1) 비닐 술폰 **VII-4B**를 형성한다. 적절한 촉매와 헤크 반응시켜 거대환식 비닐 술폰 **VII-4C**를 수득한다(단계 2). 비닐 술폰을 수소화하여(단계 3) 술폰 **VII-4D**를 수득한다.

[0416] *분석 방법:*

[0417] 분석 절차 ^{1}H NMR 스펙트럼은 Bruker AC 400 MHz 장치로 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 백만 분율(ppm) 단위로 인용되고 커플링 상수(J)는 헤르츠(Hz) 단위로 인용된다.

[0418] 다음 액체 크로마토그래피-질량 스펙트럼(LC-MS) 방법을 사용하였다.

[0419] **LC-MS 방법 001:**

[0420] 스펙트럼은 액체 크로마토그래피 부분의 경우 Waters의 질량 분광계 ZMD와 결합된 Waters의 UPLC Acquity 디바이스로 수득하였다. 이 시스템은 MassLynx v4.1 소프트웨어로 조종하였다. 검출은 220 nm에서 UV로 이루어졌다. 액체 크로마토그래피 부분의 경우 작동 조건은 다음과 같다: 컬럼: Assentis Express C18 50 x 2.1 mm, 2.7μ Supelco 용리액: 방식 A : 물 + 0.02% 트리플루오로아세트산; 방식 B : 아세토니트릴 + 0.014% 트리플루오로아세트산; 구배: T0분: 2%B, T1분 : 98%B, T1.3분 : 98%B, T1.33분: 2%B, T1.5분 : 주입 후; 유속: 1 mL/분; 온도: 55℃. SQD : ESI+ 30V UV : 220nm 주입: 0. 2μl.

[0421] **LC-MS 방법 002:**

[0422] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산). 구배: 1.8분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.7분 동안 95% B. 유속: 1.8 ml/분. 컬럼: Chromolith Fast 구배 RP-18e 50 x 3 mm. 컬럼 온도: 40℃. 검출: UV(214 nm, 254 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 110-1300 amu).

[0423] **LC-MS 방법 003:**

[0424] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.7분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2 ml/분; 컬럼: Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214.4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1000 amu).

[0425] **LC-MS 방법 004:**

[0426] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.7분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2 ml/분; 컬럼: Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um; 컬럼 온도: 45℃; 검출: UV(214.4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1000 amu).

[0427] **LC-MS 방법 005:**

[0428] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.5분 이내에 5%B에서 95% B로 증가, 3.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2 ml/분; 컬럼: Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um; 컬럼 온도: 45℃; 검출: UV(214.4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1500 amu).

[0429] **LC-MS 방법 006:**

[0430] LC-Mass 방법: 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 2.2분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 2.8분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2.2 ml/분; 컬럼: Chromolith Fast 구배 RP-18e, 50 * 3 mm; 컬럼 온도: 40℃; 검출: UV(214, 4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1300 amu).

[0431] **LC-MS 방법 007:**

[0432] LC-Mass 방법: 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 0.2분 동안 10% B, 1.3분 이내에 90% B로 증가, 1.5분 동안 90% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2 mL/분; 컬럼: Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214.4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1000 amu).

[0433] **LC-MS 방법 008:**

[0434] 이동상: A: 물(0.1% NH_4HCO_3) B: 아세토니트릴 구배 : 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴. 유속: 2 mL/분 컬럼 : Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 um

[0435] **LC-MS 방법 009:**

[0436] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산) 구배: 2.2분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 2.8분 동안 95% B 유속 : 2.2 ml/분 컬럼: Chromolith Fast 구배 RP-18e 50 mm x 3mm

[0437] **LC-MS 방법 010:**

[0438] 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트) B: 아세토니트릴 구배: 2.0분 이내에 5%에서 95 % B로 증가, 3분 동안 95% B. 유속: 1.8 ml/분, 컬럼: XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 um.

[0439] **LC-MS 방법 011:**

[0440] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 0.2분 동안 5% B, 1.3분 이내에 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.1분 이내에 5%로 돌아옴; 유속: 2 ml/분; 컬럼: Sunfire, 50 x 4.6 mm, 3.5 um; 컬럼 온도: 50℃.

[0441] **LC-MS 방법 012:**

[0442] 이동상: A: 물(0.1% 포름산) B: 아세토니트릴(0.1% 포름산), 구배: 0.2분 동안 10% B, 1.3분 이내에 90% B로 증가, 1.5분 동안 90% B; 유속: 2 mL/분; 컬럼: Sunfire C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 um; 오븐 온도: 50℃; 검출: UV(214.4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1000 amu).

[0443] **LC-MS 방법 013:**

[0444] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 0.2분 동안 5% B, 1.3분 이내에 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 1.8 ml/분; 컬럼: Sunfire, 50 * 4.6 mm, 3.5 um; 컬럼 온도: 50℃.

[0445] **LC-MS 방법 014:**

[0446] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.2분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 0.8분 동안 95% B; 유속: 1.8 ml/분; 컬럼: Zorbox SB-C18 30 * 4.6 mm, 1.8 um; 컬럼 온도: 40℃, 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 110 - 1300 amu);

[0447] **LC-Mass 방법 015:**

[0448] A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트) B: 아세토니트릴; 구배: 1.5분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴. 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: XBridge, 3.5 μm, 50*4.6 mm; 오븐 온도: 50℃.

[0449] **LC-Mass 방법 016:**

[0450] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.5분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴. 유속: 1.8 mL/분; 컬럼 : Sunfire C18, 4.6*50mm, 3.5 μm; 오븐 온도 : 50℃.

[0451] **LC-Mass 방법 017:**

[0452] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산); B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산) 구배: 0.2분 동안 5% B, 1.5분 이내에 95%B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2 mL/분; 컬럼: Sunfire, 50*4.6 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도: 50℃.

[0453] **LC-Mass 방법 018:**

[0454] 컬럼: SunFire C18(4.6 x 50 mm, 3.5 μm); 이동상: A: 물(0.05% 트리플루오로아세트산);B: 아세토니트릴(0.05% 트리플루오로아세트산); 2 mL/분으로 1.3분에 5에서 100% B로 구배; 온도: 50℃.

[0455] **LC-Mass 방법 019:**

[0456] 이동상: A = 2.5 mM 트리플루오로아세트산 /물, B = 2.5 mM 트리플루오로아세트산 / 아세토니트릴; 구배: B = 1.0분에 10%-95%; 유속: 1.5 mL/분; 컬럼: Xbridge-C18, 30 x 4.6 mm, 2.5 μm.

[0457] **LC-Mass 방법 020:**

[0458] 이동상: 컬럼: HALO C18(4.6 x 30 mm, 2.7 μm); 이동상: 물(0.01% 트리플루오로아세트산)(A) /아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산)(B); 용리 프로그램: 3분에 5에서 95% B로 구배, 95% B 2분; 2.0 mL/분으로 0.01분 이내에 돌아옴. 온도: 50℃. 검출: UV: (214 및 254 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1200 amu).

[0459] **LC-Mass 방법 021:**

[0460] 이동상 : A: 물(0.1% 포름산) B: 아세토니트릴(0.1% 포름산) 구배 : 1.3분 이내에 10% B에서 90% B로 증가, 1.5분 동안 90% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴. 유속: 2 mL/분; 컬럼: Sunfire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm.

[0461] **LC-Mass 방법 022:**

[0462] 이동상: A: 물(0.1% 포름산) B: 아세토니트릴(0.1% 포름산) 구배: 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: XBridge C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm.

[0463] **LC-Mass 방법 023:**

[0464] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산), B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.3분 이내에 5%에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2 mL/분; 컬럼 온도: 50℃; 컬럼: Sunfire C18, 4.6*50 mm, 3.5 μm.

[0465] **LC-Mass 방법 024:**

[0466] 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트), B: 아세토니트릴; 구배: 1.5분 이내에 10%에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B, 0.01분 이내에 10% B로 돌아옴; 유속: 1.5 mL/분; 컬럼 온도: 50℃; 컬럼: XBridge C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm.

[0467] **LCMS 방법 025:**

[0468] 컬럼: SunShell, C18 컬럼, 2.6 μm, 4.6 x 30 mm; 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 0.7분 동안 95% B; 유속: 2.5 mL/분; 오븐 온도: 50℃; 질량 범위: 110-1300.

[0469] **LCMS 방법 026:**

[0470] 컬럼: XBridge, C_{18} 컬럼, (4.6 x 50 mm, 3.5 μm); 이동상: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트)(A) / 아세토니트릴(B); 용리 프로그램: 1.5분에 10에서 95% B로 구배, 1.5분 동안 95% 및 1.8 mL/분으로 0.01분에 10% B로 돌아옴; 온도: 50℃; 검출: UV(214 nm 및 254 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 70 내지 900 amu).

[0471] **LC-Mass 방법 027:**

[0472] 이동상: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트)(A)/아세토니트릴(B); 구배: B = 1.4분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.6분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: Xbridge-C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 μm. 컬럼 온도: 50℃.

[0473] **LC-Mass 방법 028:**

[0474] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산). 구배: 1.8분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.7분 동안 95% B. 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: Zorbox SB-C18 30 * 4.6 mm, 1.8 μm. 컬럼 온도: 40℃. 검출: UV(214 nm,4 nm) 및 MS(ESI, POS 모드,110-1300 amu).

[0475] **LC-Mass 방법 029:**

[0476] 이동상: 물(0.1% 트리플루오로아세트산)(A)/아세토니트릴(B); 구배: B = 0.8분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.2분 동안 95% B, 0.01분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: Xbridge-C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 μm. 컬럼 온도: 50℃.

[0477] **LC-Mass 방법 030:**

[0478] 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트); B: 아세토니트릴; 구배: 1.3분 이내에 5%에서 95% B로 증가, 1.7분 동안 95% B; 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: Xbridge C18, 3.5 μm, 4.6 * 50 mm, 컬럼 온도: 50℃, 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1000 amu).

[0479] **LC-Mass 방법 031:**

[0480] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 0.7분 동안 95% B; 유속: 1.8 mL/분; 컬럼: Chromolith Fast 구배 RP-18e 50 mm * 3 mm; 컬럼 온도: 40℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 110-1300 amu).

[0481] **LC-Mass 방법 032:**

[0482] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 2.5분 이내에 5%에서 95% B로 증가, 2.5분 동안 95% B. 유속: 2.0 mL/분; 컬럼: Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도: 45℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1500 amu).

[0483] **LC-Mass 방법 033:**

[0484] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산). 구배: 1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가; 1.2분 동안 95% B. 유속: 2.2 mL/분; 컬럼: Chromolith Fast 구배 RP-18e 3*50 mm. 컬럼 온도: 40℃.

[0485] **LC-Mass 방법 034:**

[0486] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.5분 이내에 5%에서 95% B로 증가, 1.7분 동안 95% B; 유속: 2.0 mL/분; 컬럼: Sunfire C18, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm.

[0487] **LC-Mass 방법 35:**

[0488] 이동상 : A:물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산) 구배: 1.0분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1분 동안 95%B; 유속 :1.6 mL/분; 컬럼: Agilent Proshell 2.7 μm, 3.0 mm*30 mm 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 110-1300 amu)

[0489] **LC-Mass 방법 36:**

[0490] 이동상 : A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산) 구배:1.3분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.78분 동안 95% B 유속 :1.6 mL/분; 컬럼: Agilent Poroshell, 30*3.0 mm, 2.7 μm; 컬럼 온도:50℃; 검출: UV(214, 4 nm) 및 MS(ESI, Pos 모드, 110 내지 1000 amu)

[0491] **LC-Mass 방법 37:**

[0492] 이동상 : A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배:9분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 6분 동안 95% B; 유속 :1 mL/분; 컬럼: Sunfire C18 150*4.6 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도:45℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 110-1300 amu).

[0493] **LC-Mass 방법 38:**

[0494] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 2.5분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 2.5분 동안 95% B; 유속: 2 mL/분; 컬럼: Agilent Proshell 2.7 μm, 3.0 mm*30 mm; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, POS 모드, 110-1300amu).

[0495] **LC-방법 방법 39:**

[0496] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산). 구배: 2분 이내에 20% B에서 95% B로 증가, 95% B 3분. 유속 : 2 mL/분. 컬럼: Sunfire, 50*4.6 mm, 3.5 μm. 컬럼 온도: 50℃. 검출: UV(214, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1000 amu).

[0497] **LC-방법 방법 40:**

[0498] 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트); B: 아세토니트릴

[0499] 구배: 1.4분 이내에 5%에서 95 % B로 증가, 2.90분까지 95% B, 0.1분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2.0 mL/분; 컬럼: X-Bridge C18, 4.6*50 mm,3.5 μm; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드. ,110 내지 1300 amu).

[0500] **LC-Mass 방법 41:**

[0501] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.0분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 0.8분 동안 95% B; 유속: 2.2 mL/ 분; 컬럼: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 3.0*30 mm, 2.7 미크론; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드,110 내지 1500 amu).

[0502] **LC-Mass 방법 42:**

[0503] 컬럼: SunFire C18(4.6x 50 mm,3.5 μm); 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.4분에 10에서 95% B로, 1.6분 동안 95% B; 유속: 2 mL/분; 온도: 50℃; 검출: UV(214 , 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1000 amu).

[0504] **LC-Mass 방법 43:**

[0505] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.4분 이내에 5%에서 95% B로 증가, 2.95분 동안 95% B, 0.05분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 2.0 mL/분; 컬럼: SunFire C18 3.5 μm 4.6*50 mm; 컬럼 온도: 40℃.

[0506] **LC-Mass 방법 44:**

[0507] 이동상: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.05분 이내에 5%에서 95% B로 증가, 2.90분 동안 95% B, 0.05분 이내에 5% B로 돌아옴; 유속: 1.6 mL/분; 컬럼: Proshell 120 EC-C18, 30*3 mm, 2.7 μm; 오븐 온도: 50℃; 검출: UV214, MASS 103-1000 amu.

[0508] **LC-Mass 방법 45:**

[0509] 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트); B: 아세토니트릴; 구배: 1.3분 이내에 10%에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95% B; 유속: 2.2 ml/분; 컬럼: Kinetex 2.6 μm EVO C18 100A, 4.6 * 50 mm; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1500 amu).

[0510] **LC-Mass 방법 46:**

[0511] 컬럼: SUNFIRE C18(4.6 x 50 mm, 3.5 μm); 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) / B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 용리 프로그램: 3분에 5에서 95% B로 구배, 2.0 ml/분으로 2분 동안 95%.

[0512] **LC-Mass 방법 47:**

[0513] 컬럼: HALO C18(4.6 x 30 mm, 3.7 μm); 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산); B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 용리 프로그램: 2 ml/분으로 1.5분에 5에서 95% B로 구배; 온도: 40℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm ; 254 , 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드 , 110 내지 1000 amu).

[0514] **LC-Mass 방법 48:**

[0515] 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산); B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 1.5분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 1.5분 동안 95%B; 유속: 2 ml/분; 컬럼: Poroshell 120 EC-C18, 4.6 * 50 mm, 4 μm; 컬럼 온도: 50℃; 검출: UV(214, 4nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1500 amu).

[0516] **LC-Mass 방법 49:**

[0517] 이동상 : A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산); B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산); 구배: 9분 이내에 5% B에서 95% B로 증가, 6분 동안 95% B; 유속 :1 ml/분; 컬럼: Sunfire C18 150 * 4.6 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도: 45℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110-1300 amu).

[0518] **LC-Mass 방법 50:**

[0519] 컬럼: XBRIGE C18(4.6 x 50 mm, 3.5 μm). 이동상: A: 물(10 mmol 암모늄 비카르보네이트) / B: 아세토니트릴. 용리 프로그램: 1.8 ml/분으로 2.5분에 10에서 95% B로 구배. 2.5분 95% B. 온도: 50℃.

[0520] **LC-Mass 방법 51.**

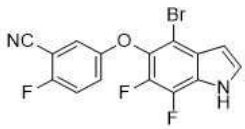
[0521] 컬럼: HALO C18(4.6 x 30 mm, 2.7 μm). 이동상: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) / B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산)(B). 용리 프로그램: 2.2 ml/분으로 1.4분에 5에서 95% B로 구배. 1.6분 95% B. 온도: 50℃; 검출: UV(214, 4nm; 254, 4nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 110 내지 1000 amu).

[0522] **LC-Mass 방법 52.**

[0523] 컬럼: XBRIGE C18(4.6 x 150 mm, 3.5 μm); 이동상: A: 물(10 mmol 암모늄 비카르보네이트) / B: 아세토니트릴. 용리 프로그램: 1.0 ml/분으로 8분에 5에서 95% B로 구배; 95% B에서 7분; 0.1분 5% B로 돌아옴; 온도: 40℃; 검출: UV(214 nm, 4 nm) 및 MS(ESI, 양성 모드, 50 내지 1200 amu).

[0524] *중간체 제조*

[0525] **중간체 1: 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**

[0526] 

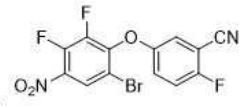
[0527] N,N-디메틸포름아미드(7 mL) 중 5-(4-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-3-((트리메틸실릴)에티닐)페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 1E, 700 mg, 1.6 mmol)의 용액에 CuI(608 mg, 3.2 mmol)를 첨가하고 글로브 박스에서 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(362 mg, 62%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63(s, 1H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 7.04-7.06(m, 1H), 6.67-6.69(m, 1H) ppm.

[0528] **중간체 1A: 1-브로모-2,3,4-트리플루오로-5-니트로벤젠**

[0529] 

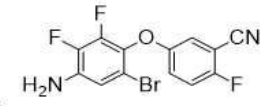
[0530] 농축 황산(150 mL) 중 1,2,3-트리플루오로-4-니트로벤젠(30 g, 169.5 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온(24 g, 84.7 mmol)을 0℃에서 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음물(600 g 얼음 및 100 mL 물)에 천천히 조심스럽게 첨가하여 온도를 30℃ 미만으로 유지하고 헵탄(300 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄)로 정제하여 표제 화합물(32 g, 75%)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21(td, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H) ppm.

[0531] **중간체 1B: 5-(6-브로모-2,3-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

[0532] 

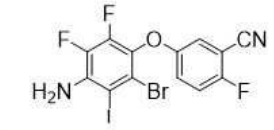
[0533] N,N-디메틸포름아미드(250 mL) 중 1-브로모-2,3,4-트리플루오로-5-니트로벤젠(중간체 1A, 32 g, 125.5 mmol)의 용액에 2-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴(18.9 g, 138.0 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(26 g, 1.5 mmol)를 실온에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(250 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(15 g, 30%)로 수득하였다. MS: 373, 375 m/z $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30(dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.25(m, 2H), 7.15-7.17(m, 1H) ppm.

[0534] **중간체 1C: 5-(4-아미노-6-브로모-2,3-디플루오로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

[0535] 

[0536] 에탄올(100 mL) 및 물(30 mL) 중 5-(6-브로모-2,3-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 1B, 5 g, 13.4 mmol)의 용액에 철 분말(3 g, 53.6 mmol) 및 암모늄 클로라이드(5.8 g, 107.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄/에틸 아세테이트, v/v, 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3 g, 65%)로 수득하였다. MS: 343, 345 m/z $[M+H]^+$.

[0537] **중간체 1D: 5-(4-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-3-요오도페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

[0538] 

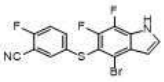
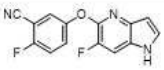
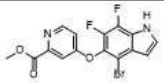
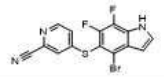
[0539] 아세트산(200 mL) 중 5-(4-아미노-6-브로모-2,3-디플루오로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 1C, 6.7 g, 19.6 mmol)의 용액에 NIS(4.4 g, 19.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피(석유 에테르/디클로로메탄, v/v, 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(8.2 g, 89%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-7.18(m, 2H), 7.03-7.04(m, 1H), 4.56(s, 2H) ppm. MS: 469, 471 m/z $[M+H]^+$.

[0540] **중간체 1E: 5-(4-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-3-((트리메틸실릴)에티닐)페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

[0541] 

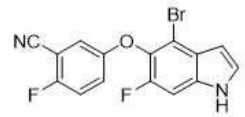
[0542] N, N-디메틸포름아미드(200 mL) 중 5-(4-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-3-요오도페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 1D, 8.1 g, 17.3 mmol)의 용액에 트리메틸실릴아세틸렌(3.4 g, 34.6 mmol), $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$(1.2 g, 1.7 mmol), CuI(323 mg, 1.7 mmol) 및 트리에틸아민(3.5 g, 34.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 질소 하에 3시간 동안 교반하고, 물(300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(250 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/디클로로메탄, v/v, 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(5 g, 64%)로 수득하였다. MS: 439, 441 *m/z* $[M+H]^+$.

[0543] 다음 중간체는 중간체 1 및/또는 중간체 1A 내지 1E에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	LCMS(*m/z*)
1-1		5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조니트릴	383, 385 $[M+H]^+$; RT: 1.94 분 (LC-MS 방법 17)
1-2		2-플루오로-5-((6-플루오로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)벤조니트릴	272
1-3		메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피콜리네이트	383, 385 $[M+H]^+$; RT: 1.70 분 (LC-MS 방법 16)
1-4		4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피콜리노니트릴	366, 368 $[M+H]^+$; RT: 2.02 분 (LC-MS 방법 021)

[0544]

[0545] **중간체 2: 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**

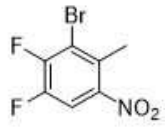
[0546] 

[0547] 단계 1: N,N-디메틸포름아미드(1 L) 중 중간체 2B(124 g, 336 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(178 mL, 159 g, 1.34 mol)을 첨가하였다. 5가지 동일한 반응을 동시에 실행하였다. 6개 혼합물을 각각 100℃에서 6시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 합하고, 교반된 얼음물(20 L)에 부었다. 실온에 가깝게 가온시킨 후, 현탁액을 에틸 아세테이트(2 x 8 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(1 x 10 L) 및 염수(1 x 10 L)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 *N,N*-디메틸 에나민 중간체를 흑색 오일(786 g, 92%)로 수득하고, 이를 두번째 단계에서 정제하지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz $CDCl_3$) δ 7.38(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.10-7.12(m, 2H), 6.44(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.96(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80(s, 6H) ppm.

[0548] 단계 2: 아세트산(800 mL) 및 톨루엔(800 mL)의 혼합물 중 조질 에나민(100 g, 236 mmol)의 교반된 용액에 실리카 겔(42.5 g)을 첨가하였다. 현탁액을 50℃로 가온시키고 철 분말(132 g, 2.36 mol)로 15분에 걸쳐 조금씩 처리하였다. 이 첨가 후, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 베드를 통해 흡입 여과하였다. 여과제를 에틸 아세테이트(총, 5 L)로 헹구고 합한 여과액을 물(10 L)과 에틸 아세테이트(5 L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 두번째 추출물(에틸 아세테이트, 1 x 5 L)과 합하고, 물(1 x 10 L) 및 염수(1 x 10 L)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 짙은 갈색 오일을 제공하였다. 생성된 짙은 갈색 오일을 자동화 플래시 크로마토그래피(1 kg 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 1-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(66.7 g, 전체 74%, 2 단계)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz

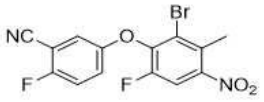
$CDCl_3$) δ 8.41(s, 1H), 7.25-7.26(m, 1H), 7.15-7.18(m, 3H), 6.95-7.09(m, 1H), 6.55(t, *J* = 2.8 Hz, 1H) ppm.

[0549] **중간체 2A: 3-브로모-1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로벤젠**

[0550] 

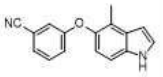
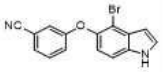
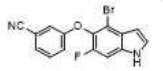
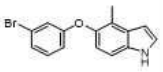
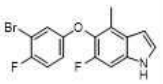
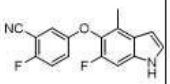
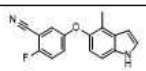
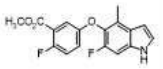
[0551] 트리플루오로아세트산(800 mL) 중 1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로벤젠(150 g, 866 mmol)의 교반된 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온(136 g, 476 mmol) 및 농축 황산(200 mL; 3-4분에 걸쳐)을 첨가하였다. 2가지 추가 브롬화 반응을 동일한 양의 시약 및 용매를 활용하여 동시에 실행하였다. 실온에서 10시간 후, 3가지 반응을 합한 다음 분쇄된 얼음 및 물의 교반된 슬러리(5 L)에 천천히 부었다. 얼음이 완전히 녹았을 때, 혼합물을 석유 에테르(2 x 4 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1 x 5 L)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 오일을 자동화 플래시 크로마토그래피(3 kg 실리카 겔 컬럼, 100% 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(417 g, 64%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz $CDCl_3$) δ 7.68(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.55(s, 3H) ppm.

[0552] **중간체 2B: 5-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

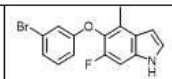
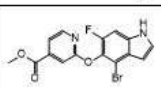
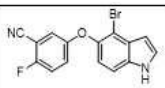
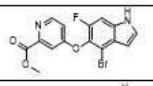
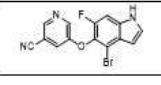
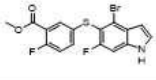
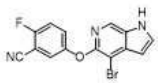
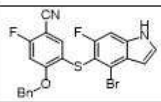
[0553] 

[0554] *N*,*N*-디메틸포름아미드(1 L) 중 중간체 2A(207 g, 820 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴(118 g, 861 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(227 g, 1.64 mol)를 첨가하였다. 두번째 동일한 반응을 동시에 실행하였다. 두 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 합하고, 교반된 얼음물(7 L)에 부었다. 실온으로 가온시킨 후, 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(2 x 3 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(1 x 5 L) 및 염수(1 x 3 L)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 황색 고체(585 g, 97%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz $CDCl_3$) δ 7.68(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.01-7.02(m, 1H), 2.58(s, 3H).

[0555] 다음 중간체는 중간체 2, 및/또는 중간체 2A 및 2B에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$/^{1}H NMR
2-1		3-((4-메틸-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	249 *m/z* [M+H]$^+$; (400 MHz, DMSO-d_6) d 7.52-7.44(m, 2H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.31(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.20(m, 1H), 7.14-7.11(m, 1H), 6.81(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52-6.51(m, 1H), 2.26(s, 3H) ppm.
2-2		3-((4-브로모-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	313, 315 *m/z* [M+H]$^+$; (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.50(s, 1H), 7.40-7.32(m, 3H), 7.29(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17(dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.08-7.06(m, 1H), 6.95(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65-6.40(m, 1H) ppm.
2-3		3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	331, 333 *m/z* [M+H]$^+$
2-4		5-(3-브로모페녹시)-4-메틸-1H-인돌	302, 304 *m/z* [M+H]$^+$; (400 MHz, DMSO-d_6) d 7.41-7.39(m, 1H), 7.30(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.18-7.16(m, 1H), 6.91-6.90(m, 1H), 6.84-6.79(m, 2H), 6.51-6.50(m, 1H), 2.26(s, 3H) ppm.
2-5		5-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-4-메틸-1H-인돌	(400 MHz, $CDCl_3$) d 8.29(s, 1H), 7.30-7.23(m, 1H), 7.08(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.04-6.99(m, 2H), 6.84-6.77(m, 1H), 6.57(s, 1H), 2.39(s, 3H) ppm.
2-6		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-메틸-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	285 *m/z* [M+H]$^+$; (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.28(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20-7.07(m, 3H), 6.98(dd, *J* = 4. 8, 2.8 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 2.39(s, 3H) ppm.
2-7		2-플루오로-5-((4-메틸-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	267 *m/z* [M+H]$^+$
2-8		메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-메틸-1H-인돌-5-일)옥시)벤조에이트	318 *m/z* [M+H]$^+$

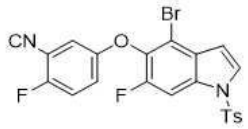
[0556]

2-9		5-(3-브로모페녹시)-6-플루오로-4-메틸-1H-인돌	320, 322 *m/z* [M+H]$^+$
2-10		메틸 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)이소니코티네이트	365, 367 *m/z* [M+H]$^+$
2-11		5-((4-브로모-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴	331, 333 *m/z* [M+H]$^+$
2-12*		메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피콜리네이트	365, 367 *m/z* [M+H]$^+$
2-13		5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)니코티노니트릴	332, 334 [M+H]$^+$; RT: 1.88분 (LC-MS 방법 4)
2-14		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조에이트	398, 400 [M+H]$^+$; RT: 2.07분 (LC-MS 방법 4)
2-15		5-((4-브로모-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴	332, 334 [M+H]$^+$; RT: 1.76분 (LC-MS 방법 40)
2-16		4-(벤질옥시)-5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조니트릴	471, 473 [M+H]$^+$; RT: 2.46분 (LC-MS 방법 17)

*디메틸아미노비닐 니트로 중간체를 환원시켜 인돌을 형성하는 것(중간체 2에 대해 기재된 절차의 두번째 부분)은 실온에서 하이드라진/니켈에 의해 실현되었다.

[0557]

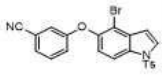
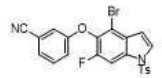
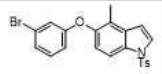
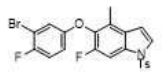
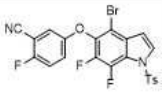
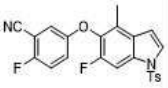
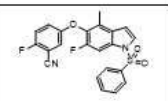
[0558] **중간체 3: 5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[0559]

[0560] *N,N*-디메틸포름아미드(500 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 2, 72 g, 264 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(12.7 g, 317 mmol, 60% 순도)를 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(47.2 g, 247 mmol)를 조금씩 첨가하고 9.5시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 물(3 L)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 L x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 L)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(144 g)로 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz $CDCl_3$) d 7.86(d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14(d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.98(s, 1H), 6.72(d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39(s, 3H) ppm.

[0561] 다음 중간체는 중간체 3에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$/^{1}H NMR
3-1		3-((4-브로모-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	467, 469 *m/z* $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) d 7.97(d, , J= 8.8 Hz, 1H), 7.80(d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.70(d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.42-7.26(m, 4H), 7.16-7.12(m, 1H), 7.06-7.03(m, 2H), 6.77(d, J= 3.6 Hz, 1H), 2.39(s, 3H) ppm.
3-2		3-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	485, 487
3-3		5-(3-브로모페녹시)-4-메틸-1-토실-1H-인돌	456, 458
3-4		5-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-인돌	(400 MHz, $CDCl_3$) 7.79(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.29(m, 2H), 6.96- 6.03(m, 2H), 6.73-6.33(m, 1H), 6.66(d, 1H), 2.39(s, 3H), 2.30(s, 3H) ppm.
3-5		5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.90(d, J = 4 Hz, 1H), 7.88-7.87(d, J= 4 Hz, 1H), 7.36-7.34(d, J= 8 Hz, 2H), 7.17-7.15(m, 3H), 7.01-7.00(m, 1H), 6.78-6.77(m, 1H), 2.43(s, 3H) ppm.
3-6		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	461 *m/z* $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80(d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.72(d, J= 10.4 Hz, 1H), 7.61(d, J= 3.7 Hz, 1H), 7.29(d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 6.93(d, J= 4.1 Hz, 1H), 6.67(d, J= 3.7 Hz, 1H), 2.39(s, 3H), 2.30(s, 3H) ppm.
3-7		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-메틸-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	425

[0562]

[0563] **중간체 4: 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴**



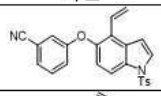
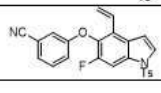
[0564]

[0565] 디옥산(120 mL) 및 물(40 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 3, 5.25 g, 10.5 mmol)의 현탁액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(3.2 g, 21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(384 mg, 0.5 mmol) 및 세슘 카르보네이트(6.8 g, 21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서

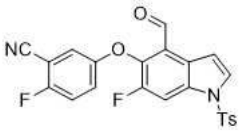
밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/ 디클로로메탄, v/v, 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(4 g, 85%)로 수득하였다. MS: 473 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0566] 다음 중간체는 중간체 4에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

[0567]

중간체 번호	구조	이름	MS m/z [M+H]+
4-1		3-((1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	415
4-2		3-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	433

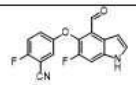
[0568] **중간체 5: 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴**

[0569] 

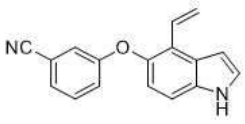
[0570] 테트라하이드로푸란(90 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 4, 4.6 g, 10.2 mmol)의 용액에 2,6-루티딘(1.1 g, 10.2 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(물에 2 mL 포화)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3분 동안 교반하고 물(30 mL) 중 나트륨 페리오데이트(8.8 g, 4.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 2 M 염산(100 mL)으로 산성화하고 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트, v/v, 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3.5 g, 75%)로 수득하였다. MS: 453 *m/z* $[M+H]^+$.

[0571] 다음 중간체는 중간체 5에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

[0572]

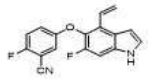
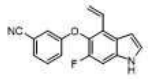
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
5-1		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	299

[0573] **중간체 6: 3-((4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴**

[0574] 

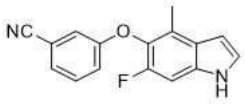
[0575] 메탄올(30 mL) 중 3-((1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 4-1, 3 g, 7.25 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(3 g, 21.74 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트, v/v, 10/1-5/1)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(1.4 g, 74%)로 수득하였다. MS: 261 *m/z* $[M+H]^+$.

[0576] 다음 중간체는 중간체 6에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
6-1		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	297
6-2		3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴	279

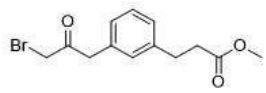
[0577]

[0578] **중간체 7: 3-((6-플루오로-4-메틸-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴**

[0579] 

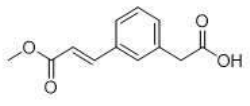
[0580] 디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 2-4, 600 mg, 1.82 mmol), 메틸보론산(1.1 g, 18.2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(300 mg, 0.46 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(460 mg, 5.45 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(10 mL x 3) 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/ 디클로로메탄, v/v, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(360 mg, 74%)로 수득하였다. MS: 267 *m/z* $[M+H]^+$.

[0581] **중간체 8: 메틸 3-(3-(3-브로모-2-옥소프로필)페닐)프로파노에이트**

[0582] 

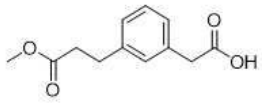
[0583] 디클로로메탄(10 mL) 중 2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)아세트산(중간체 8B, 1.4 g, 6.3 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(2 mL, 25.2 mmol) 및 DMF 1 방울을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물에 헵탄 30 mL를 첨가하고 다시 재증발시켜 임의의 잔류 옥살릴 클로라이드를 제거하였다. 생성된 잔류물을 테트라하이드로푸란 및 아세토니트릴의 1:1 혼합물(10 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각하였다. 트리메틸실릴 디아조메탄(2 M, 12.6 mL, 25.2 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 5 mL에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 아세트산 중 수소 브로마이드(2.3 g, 1.49 g/mL, 28.3 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하고(격렬한 가스 발생 주의), 추가 30분 동안 교반한 다음 염수(50 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 상을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(950 mg, 50%)로 수득하였다. MS: 321, 323 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0584] **중간체 8A: (E)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)아세트산**

[0585] 

[0586] *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중 3-요오도페닐아세트산(2 g, 7.6 mmol), 메틸 아크릴레이트(2 g, 22.8 mmol) 및 트리에틸아민(3.8 g, 38.0 mmol)의 교반된 용액에 트리(o-톨릴)포스핀(456 mg, 1.5 mmol)을 첨가한 후 팔라듐(II) 아세테이트(170 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 110℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고 물(100 mL x 2) 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(1.4 g, 80%)로 수득하였다. MS: 221 *m/z* $[M+Na]^+$.

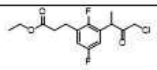
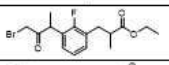
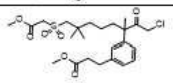
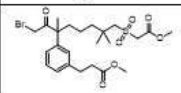
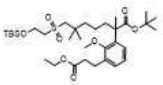
[0587] **중간체 8B: 2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)아세트산**



[0588]

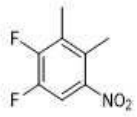
[0589] 오토클레이브에서 (E)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)아세트산(중간체 8A, 1.4 g, 6.3 mmol), Pd/C(140 mg, 5%) 및 테트라하이드로푸란(10 mL)의 현탁액을 수소 풍선 하에 두고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고 테트라하이드로푸란(10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(1.4 g, 99%)로 수득하였다. MS: 240 *m/z* $[M+H_2O]^+$.

[0590] 다음 중간체는 중간체 8, 및/또는 중간체 8A 내지 8B에 대해 기재된 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
8-1*		에틸 3-(3-(4-클로로-3-옥소부탄-2-일)-2,5-디플루오로페닐)프로파노에이트	319
8-2		에틸 3-(3-(4-브로모-3-옥소부탄-2-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로파노에이트	381, 383 *m/z* $[M+Na]^+$
8-3*		메틸 3-(3-(1-클로로-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트	503
8-4		메틸 3-(3-(1-브로모-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트	547, 549
8-5		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-2-메톡시페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	679 $[M+Na]^+$; RT: 2.36분 ; (LC-MS 방법: 026)

[0591] * 아세트산 중 수소 브로마이드를 1,4-디옥산 중 4 N 수소 클로라이드로 대체

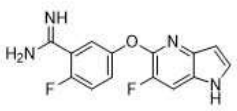
[0592] **중간체 9: 1,2-디플루오로-3,4-디메틸-5-니트로벤젠**



[0593]

[0594] 1,4-디옥산(160 mL) 및 물(40 mL) 중 3-브로모-1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로벤젠(중간체 2A, 10 g, 40 mmol), 메틸보론산(12 g, 200 mmol), Pd(dppf)Cl_2(2.9 mg, 4.0 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(10 g, 120 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 물(100 mL x 2) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트, v/v, 12/1)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(6.4 g, 85%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) d 7.59(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.32(d, *J* = 2.4 Hz, 3H) ppm.

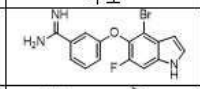
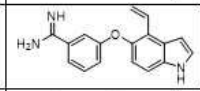
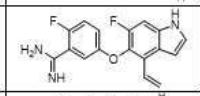
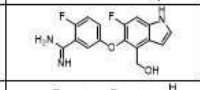
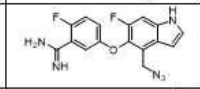
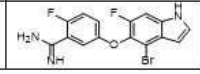
[0595] **중간체 10: 2-플루오로-5-((6-플루오로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)벤즈이미다미드**



[0596]

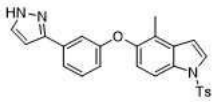
[0597] 테트라하이드로푸란(4 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 1-2, 380 mg, 1.12 mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란(9 mL, 9 mmol) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(30 mL x 4)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(350 mg, 74%)로 수득하였다. MS: 289 *m/z* $[M+H]^+$.

[0598] 다음 중간체는 중간체 10에 대해 기재된 유사한 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
10-1		3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드	348/ 350
10-2		3-((4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드	278
10-3		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드	314
10-4		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드	318
10-5		5-((4-(아지도메틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미다미드	343
10-6		5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미다미드	366, 368

[0599]

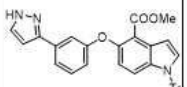
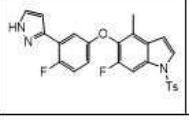
[0600] **중간체 11: 5-(3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-메틸-1-토실-1H-인돌**



[0601]

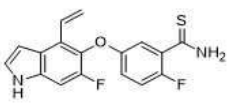
[0602] 디옥산(8 mL) 및 물(1 mL) 중 5-(3-브로모페녹시)-4-메틸-1-토실-1H-인돌(중간체 3-3, 500 mg, 1.09 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(234 mg, 1.21 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2(71 mg, 0.11 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(303 mg, 2.19 mmol)의 혼합물을 90℃에서 질소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 세척하였다. 합한 유기 상을 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트, v/v, 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(300 mg, 61%)로 수득하였다. MS: 444 *m/z* $[M+H]^+$.

[0603] 다음 중간체는 중간체 11에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$/^{1}H NMR
11-1		메틸 5-(3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-카르복실레이트	488 *m/z* $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06(s, 1H), 8.11(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72(dd, *J* = 30.4, 5.4 Hz, 3H), 7.55(s, 1H), 7.36(d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 7.25(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.10-7.02(m, 2H), 6.88(s, 1H), 6.67(s, 1H), 3.81(s, 3H), 2.36(s, 3H) ppm.
11-2		6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-메틸-1-토실-1H-인돌	(400 MHz, DMSO-*d*$_6$). d 13.03(s, 1H), 7.98(d, 2H), 7.90(d, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.44(d, 2H), 7.20- 7.33(m, 2H), 6.99(d, 1H), 6.83- 6.85(m, 1H), 6.62(d, 1H), 2.36(s, 3H), 2.31(s, 3H) ppm.

[0604]

[0605] **중간체 12: 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드**



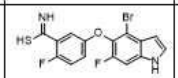
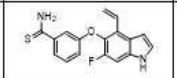
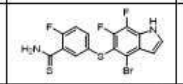
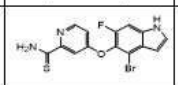
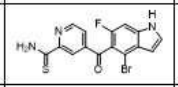
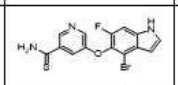
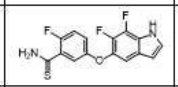
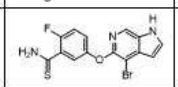
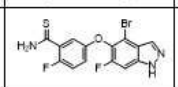
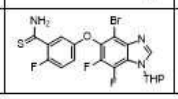
[0606]

[0607] *N,N*-디메틸포름아미드(100 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 6-1, 8.9 g, 30 mmol) 및 나트륨 하이드로술파이드(10.1 g, 180 mmol)의 교반된 용액에 물(20 mL) 중 마그네슘 클로라이드(8.58 g, 90.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(300 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이

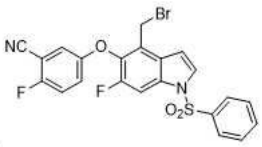
트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(9.5 g, 수율: 96%)을 고체로 수득하였다. MS: 331 *m/z* $[M+H]^+$.

[0608] 다음 중간체는 중간체 12에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0609]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
12-1		5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오산	383, 384
12-2		3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드	313
12-3		5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조티오아미드	417, 419 $[M+H]^+$; RT: 1.92분 (LC-MS 방법 27)
12-4		4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르보티오아미드	366, 368 $[M+H]^+$; RT: 1.80분 (LC-MS 방법 4)
12-5		4-(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-카르보닐)피리딘-2-카르보티오아미드	378, 380 $[M+H]^+$; RT: 1.69분 (LC-MS 방법 17)
12-6		5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-3-카르보티오아미드	366, 368 $[M+H]^+$; RT: 1.73분 (LC-MS 방법 4)
12-7		5-((6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조티오아미드	323 $[M+H]^+$; RT: 1.57분 (LC-MS 방법 40)
12-8		5-((4-브로모-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)-2-플루오로벤조티오아미드	366, 368 $[M+H]^+$; RT: 1.61분 (LC-MS 방법 40)
12-9		5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조티오아미드	384, 386 $[M+H]^+$; RT: 2.15분 (LC-MS 방법 42)
12-10		5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조티오아미드	508, 510 $[M+Na]^+$; RT: 1.83분 (LC-MS 방법 003)

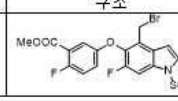
[0610] **중간체 13: 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**

[0611] 

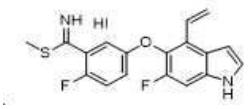
[0612] 건조 탄소 테트라클로라이드(650 ml) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-메틸-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 3-7, 8 g, 18.8 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드(3.7 g, 20.7 mmol) 및 아조비스이소부티로니트릴(0.92 g, 5.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 포화 칼륨 카르보네이트 용액(200 ml)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체(6.4 g, 68%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.86(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.64(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.19-7.16(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.82(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.64(s, 2H) ppm.

[0613] 다음 중간체는 중간체 13에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0614]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
13-1		메틸 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조에이트	558, 560 $[M+Na]^+$

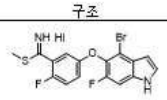
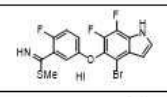
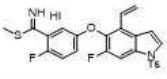
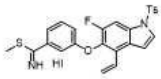
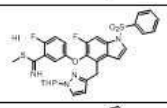
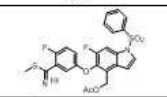
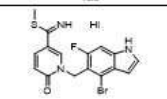
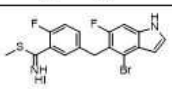
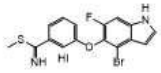
[0615] **중간체 14: 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드**

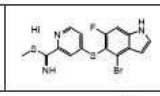
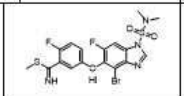
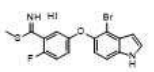
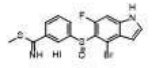
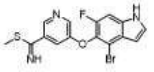
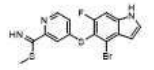
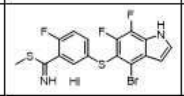
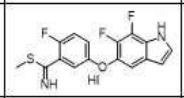
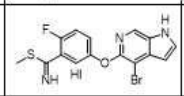
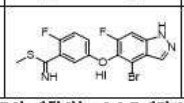
[0616] 

[0617] 아세톤(40 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드(중간체 12, 3.50 g, 10.6 mmol)의 교반된 용액에 요오도메탄(3.30 mL, 7.52 g, 53.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고 이 온도에서 밤새 유지하였다. 그런 다음 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 황색 고체(5.00 g, 100%)로 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 345 *m/z* $[M+H]^+$.

[0618] 다음 중간체는 중간체 14에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0619]

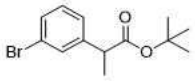
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
14-1		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	397, 399
14-2		메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	415, 417
14-3		메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	499
14-4		메틸 3-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	481
14-5		메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-(페닐술포닐)-4-((1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	623
14-6		(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(이미노(메틸티오)메틸)페녹시)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸 아세테이트 하이드로요오다이드	531
14-7		메틸 1-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르비미도티오에이트 하이드로요오다이드	394, 396
14-8		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	395, 397
14-9		메틸 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	379, 381

14-10		메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트 하이드로요오다이드	396, 398
14-11		메틸 5-((4-브로모-1-(N,N-디메틸술파모일)-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	505, 507
14-12		메틸 5-((4-브로모-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	379, 381
14-13		메틸 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술피닐)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	411, 413
14-14*		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-3-카르비미도티오에이트	380, 382; RT: 1.83분 (LC-MS 방법 27)
14-15*		메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트	396, 398; RT: 1.59분 (LC-MS 방법 4)
14-16		메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	431, 433; RT: 1.71분 (LC-MS 방법 4)
14-17		메틸 5-((6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	337; RT: 1.79분 (LC-MS 방법 40)
14-18		메틸 5-((4-브로모-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	380, 382; RT: 1.15분 (LC-MS 방법 40)
14-19		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	398, 400; RT: 1.55분 (LC-MS 방법 42)

*티오아미드의 메틸화는 요오도메탄(5.0 eq)/나트륨 비카르보네이트(5.0 eq)/아세톤/실온으로 실현하였으며, 중간체 14에 대해 기재된 절차에서 약간 변형하였다.

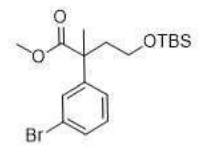
[0620]

[0621] **중간체 15: *tert*-부틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트**

[0622] 

[0623] 테트라하이드로푸란/헵탄/에틸벤젠(10.0 mL, 20.0 mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드의 교반되고 냉각된(-78℃) 2.0 M 용액에 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트(4.34 g, 16.0 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 유지한 다음 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 요오도메탄(1.16 mL, 2.64 g, 18.6 mmol)의 용액으로 처리하였다. -78℃에서 마지막 5분 후, 암모늄 클로라이드 수용액(150 mL)을 첨가하여 반응물을 급랭시키고 실온으로 가온시켰다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(3 x 75 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 염수(1 x 100 mL)로 세척하였다. 그런 다음 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 오일을 수득하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄)로 정제하였다. 표제 화합물을 희미한 황색 오일(4.32 g, 95%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44(t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.24 - 7.15(m, 3H), 3.57(q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.43(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40(s, 9H) ppm.

[0624] **중간체 16: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸부타노에이트**

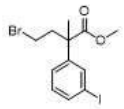
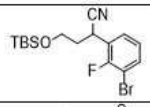
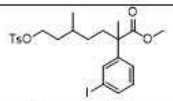
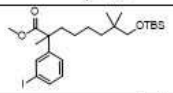
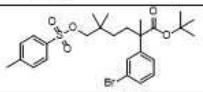
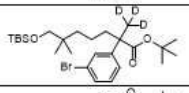
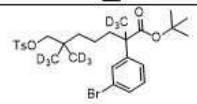
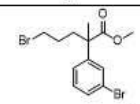
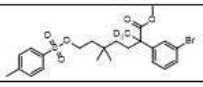
[0625] 

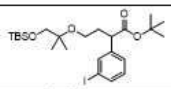
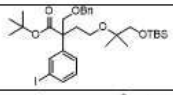
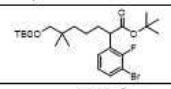
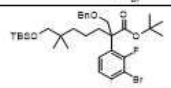
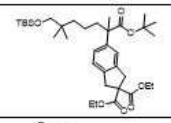
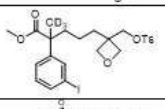
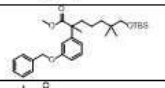
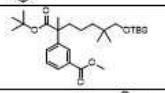
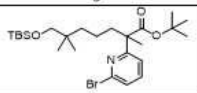
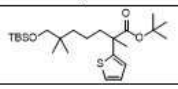
[0626] 테트라하이드로푸란(103 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(20.5 g, 84.3 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(THF 중 2M, 50.6 mL, 88.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, tert-부틸-(2-요오도에톡시)-디메틸-실란(24.2 g, 84.5 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 실

온으로 천천히 가온시키고 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(103 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르(1%) 중 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(27.6 g, 82.0%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45(s, 1H), 7.36(d, J = 8 Hz, 1H), 7.24-7.16(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.59-3.53(m, 2H), 2.38-2.29(m, 1H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.55(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.01(s, 6H) ppm.

[0627] 다음 중간체는 중간체 16에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

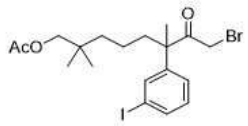
[0628]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$ 및/또는 ^{1}H NMR
16-1		메틸 4-브로모-2-(3-요오도페닐)-2-메틸부타노에이트	397, 399 *m/z* $[M+H]^+$ ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32(m, 4H), 3.68(s, 3H), 3.23(dd, 2H), 2.53(m, 2H), 2.05(s, 3H)
16-2		2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄니트릴	394, 396(M+Na)
16-3		메틸 2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸-7-(토실옥시)헵타노에이트	567.2 $[M+Na]^+$
16-4		메틸 8-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-요오도페닐)-2,7,7-트리메틸옥타노에이트	533
16-5		tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-2,5,5-트리메틸-6-(토실옥시)헥사노에이트	561 $[M+Na]^+$
16-6		tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵타노에이트	516, 518
16-7		tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-2,6-비스(메틸-d3)-6-((토실옥시)메틸)헵타노에이트-7,7,7-d3	584, 586 $[M+Na]^+$
16-8		메틸 5-브로모-2-(3-브로모페닐)-2-메틸펜타노에이트	365
16-9		메틸 2-(3-브로모페닐)-5,5-디메틸-2-(메틸-d3)-7-(토실옥시)헵타노에이트	536, 538 $[M+Na]^+$

16-10		tert-부틸 4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-요오도페닐)부타노에이트	571 [M+Na]$^+$
16-11		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-요오도페닐)부타노에이트	691 [M+Na]$^+$
16-12		tert-부틸 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸헵타노에이트	539, 541 [M+Na]$^+$
16-13		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸헵타노에이트	659, 661 [M+Na]$^+$
16-14		디에틸 5-(1-(tert-부톡시)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트	641 [M+Na]$^+$
16-15		메틸 2-(3-요오도페닐)-2-(메틸-d3)-5-(3-((토실옥시)메틸)옥세탄-3-일)펜타노에이트	576
16-16		메틸 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	521 [M+Na]$^+$
16-17		메틸 3-(1-(tert-부톡시)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)벤조에이트	515 [M+Na]$^+$
16-18		tert-부틸 2-(6-브로모피리딘-2-일)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	514, 516
16-19		tert-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸-2-(티오펜-2-일)헵타노에이트	463 [M+Na]$^+$

[0629]

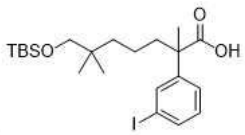
[0630] **중간체 17: 8-브로모-6-(3-요오도페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸 아세테이트**



[0631]

[0632] 2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)아세트산(중간체 8B)을 7-아세톡시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 17C, 980 mg, 2.27 mmol)로 교환하여, 중간체 8에 대해 기재된 반응 절차를 사용하여 표제 화합물을 오일(960 mg, 83%)로서 제조하였다. MS(ESI): 531, 533 *m/z* [M+Na]$^+$.

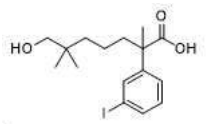
[0633] **중간체 17A: 7-((Tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[0634]

[0635] 테트라하이드로푸란 중 디이소프로필아미드(1.51 g, 15 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 6 mL, 15 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 이 온도에서 교반한 다음, 헥사메틸포스포라미드를 첨가하고(2.68 g, 15 mmol) 추가 30분 동안 계속 교반하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로푸란 10 mL 중 2-(3-요오도페닐)프로판산(1.66 g, 6 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 tert-부틸((5-요오도-2,2-디메틸펜틸)옥시)디메틸실란(중간체 29C-1, 5.33 g, 15 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS로 확인한 후, 반응물을 1 M 염산(20 ml) 및 포화 암모늄 클로라이드 용액(15 mL)의 혼합물로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 생성물(1.99 g, 65%)을 수득하였다. MS(ESI): 505 *m/z* [M+H]$^+$.

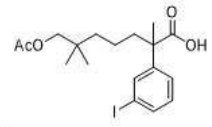
[0636] **중간체 17B: 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[0637]

[0638] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 17A, 4.8 mmol, 2.42 g)의 용액에 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(9.6 ml, 9.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS로 확인한 후, 혼합물을 10 mL 1 M 염산으로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.03 g, 55%)을 수득하였다. MS(ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$.

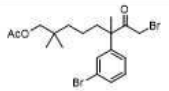
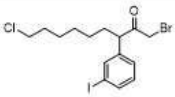
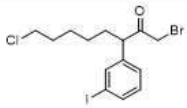
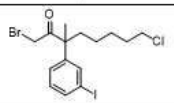
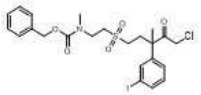
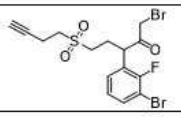
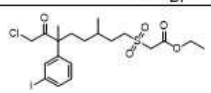
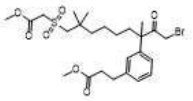
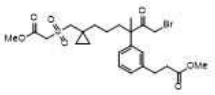
[0639] **중간체 17C: 7-아세톡시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



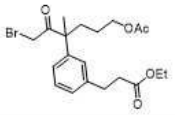
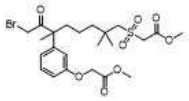
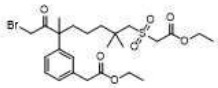
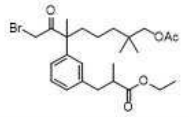
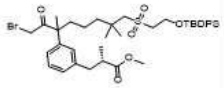
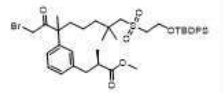
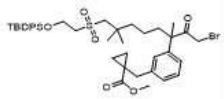
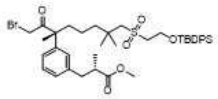
[0640]

[0641] 아세트산(15 mL) 중 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 17B, 2.50 mmol, 970 mg)의 교반된 용액에 무수 아세트산(12.4 mmol, 1.27 g) 및 토실산(42.8 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS 분석으로 확인한 후, 혼합물을 물 3 mL로 처리하고 16시간 동안 교반하여 무수물을 가수분해한 다음, 물 100 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.98 g, 90%)을 수득하였다. MS(ESI): 455 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0642] 다음 중간체는 중간체 17, 및/또는 중간체 17A 내지 17C에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

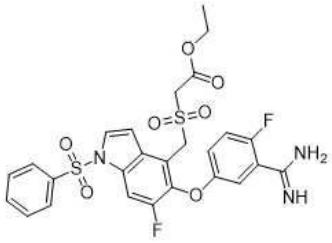
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
17-1		8-브로모-6-(3-브로모페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸 아세테이트	485 $[M+Na]^+$
17-2		1-브로모-9-클로로-3-(3-요오도페닐)노난-2-온	457, 459
17-3		1-브로모-8-클로로-3-(3-요오도페닐)옥탄-2-온	443, 445
17-4		1-브로모-8-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸옥탄-2-온	479, 481 $[M+Na]^+$
17-5		벤질(2-((5-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸-4-옥소펜틸)술포닐)에틸)(메틸)카르바메이트	592
17-6		1-브로모-3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-5-(부트-3-인-1-일술포닐)펜탄-2-온	455
17-7		에틸 2-((8-클로로-6-(3-요오도페닐)-3,6-디메틸-7-옥소옥틸)술포닐)아세테이트	565, 567 $[M+Na]^+$
17-8		메틸 3-(3-(1-브로모-9-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,8,8-트리메틸-2-옥소노난-3-일)페닐)프로파노에이트	561, 563
17-9		메틸 3-(3-(1-브로모-6-(1-(((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-3-메틸-2-옥소헥산-3-일)페닐)프로파노에이트	545, 547

[0643]

17-10		에틸 3-(3-(6-아세톡시-1-브로모-3-메틸-2-옥소헥산-3-일)페닐)프로파노에이트	427, 429
17-11		메틸 2-((8-브로모-6-(3-(2-메톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸)술포닐)아세테이트	549, 551
17-12		에틸 2-((8-브로모-6-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸)술포닐)아세테이트	561, 563
17-13		에틸 3-(3-(8-아세톡시-1-브로모-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	497, 499
17-14		메틸 (2S)-3-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	793, 795 [M+Na]$^+$
17-15		메틸 (2R)-3-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	793, 795 [M+Na]$^+$
17-16		메틸 1-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트	805, 807 [M+Na]$^+$
17-17		메틸 (S)-3-(3-((R)-1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	793, 795 [M+Na]$^+$

[0644]

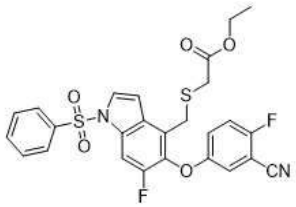
[0645] **중간체 18: 에틸 2-(((5-(3-카르바미미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트**



[0646]

[0647] 아세트산(10 mL) 중 에틸 2-(((5-(3-(N-아세톡시카르바미미도일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(중간체 18D, 1 g, 1.54 mmol) 및 Pd/C(0.3 g, 10%)의 혼합물을 수소 풍선 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 포화 나트륨 비카르보네이트(100 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(디클로로메탄 중 10% 메탄올)으로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체(0.7 g, 76.9%)로 수득하였다. MS(ESI): 592 *m/z* $[M+H]^+$.

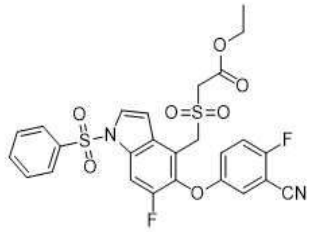
[0648] **중간체 18A: 에틸 2-(((5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)티오)아세테이트**



[0649]

[0650] 아세톤(200 mL) 중 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 13, 10 g, 19.9 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-술파닐아세테이트(3.10 g, 25.8 mmol), 칼륨 카르보네이트(5.49 g, 39.7 mmol) 및 나트륨 요오다이드(2.38 g, 15.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(8 g, 87.8 % 수율)로 수득하였다. MS(ESI): 565 *m/z* $[M+23]^+$.

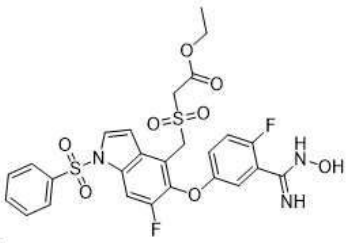
[0651] **중간체 18B: 에틸 2-(((5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트**



[0652]

[0653] 디클로로메탄(200 mL) 중 에틸 2-(((5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)티오)아세테이트(중간체 18A, 10 g, 18.4 mmol)의 교반된 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산(4.86 g, 24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(50 mL)로 급랭시켰다. 분리된 유기 층을 포화 나트륨 술파이트(100 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물을 옅은 황색 고체(9 g, 85% 수율)로 수득하였다. MS(ESI): 597 *m/z* $[M+23]^+$.

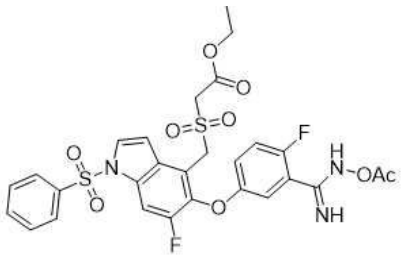
[0654] **중간체 18C: 에틸 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(N-하이드록시카르바미미도일)페녹시)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트**



[0655]

[0656] 에탄올(50 mL) 중 에틸 2-(((5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(중간체 18B, 3 g, 5.22 mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.09 g, 15.7 mmol) 및 트리에틸아민(3.17 g, 31.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 물(30 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기 층을 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)과 합하고, 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 생성물을 황색 고체(3 g, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 608 *m/z* $[M+H]^+$.

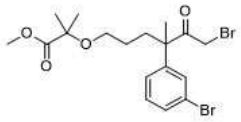
[0657] **중간체 18D: 에틸 2-(((5-(3-(N-아세톡시카르바미미도일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트**



[0658]

[0659] 아세트산(15 mL) 중 에틸 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(N-하이드록시카르바미미도일)페녹시)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(중간체 18C, 3 g, 4.94 mmol)의 교반된 용액에 아세트산 무수물(0.76 g, 7.41 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물(100 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(1 g, 31.2%)로 수득하였다. MS(ESI): 650 *m/z* $[M+H]^+$.

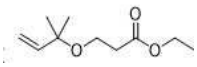
[0660] **중간체 19: 메틸 2-((6-브로모-4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로파노에이트**



[0661]

[0662] 테트라하이드로푸란(40 mL) 중 메틸 2-((4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로파노에이트(중간체 19L, 1.6 g, 0.0042 mol)의 교반된 용액에 피리듐 하이드로브로마이드 퍼브로마이드(1.2 g, 0.0037 mol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 4시간 동안 가열한 다음 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(1.6 g, 83%)로 수득하였다. MS(ESI): 465 *m/z* $[M+H]^+$.

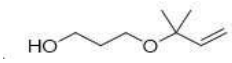
[0663] **중간체 19A: 에틸 3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로파노에이트**



[0664]

[0665] 테트라하이드로푸란(250 mL) 중 에틸 아크릴레이트(50 g, 0.5 mol) 및 2-메틸부트-3-엔-2-올(86 g, 1 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(2 g, 50 mmol, 석유 오일 중 60%)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(35.4 g, 38%)로 수득하였다.

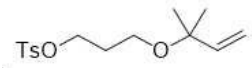
[0666] **중간체 19B: 3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로판-1-올**



[0667]

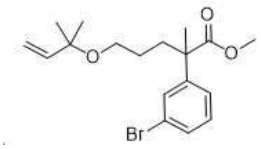
[0668] 테트라하이드로푸란 100 mL 중 에틸 3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로파노에이트(중간체 19A, 35 g, 0.19 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(8.56 g, 0.23 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, 물(10 mL), 15% 나트륨 하이드록사이드(10 mL) 및 물(30 ml)을 그 순서대로 조심스럽게 적가하여 급랭시키고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(14 g, 52%)로 수득하였다. ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$): 5.82(dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.16-5.12(m, 2H), 3.75(q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.51(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.78(m, 2H), 1.28(s, 6H).

[0669] **중간체 19C: 3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트**

[0670] 

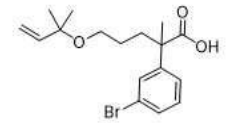
[0671] 디클로로메탄 100 mL 중 3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로판-1-올(중간체 19B, 3.5 g, 24.3 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 4-디메틸아미노피리딘(297 mg, 2.43 mmol), 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(5.55 g, 29.1 mmol) 및 트리에틸아민(4 mL, 29.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 50 mL로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(6 g, 82.8%)로 수득하였다. MS(ESI): 320 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0672] **중간체 19D: 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜타노에이트**

[0673] 

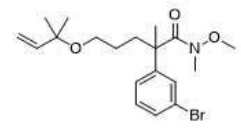
[0674] tert-부틸-(2-요오도에톡시)-디메틸-실란을 3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트(중간체 19C, 6.14 g, 20.6 mmol)로 교환하여, 중간체 16에 대해 기재된 반응 절차를 사용하여 표제 화합물(5.4 g, 71%)을 제조하였다. MS(ESI): 391, 393 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0675] **중간체 19E: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜탄산**

[0676] 

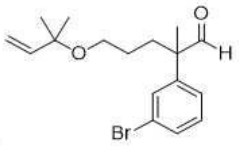
[0677] 테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 60 mL 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜타노에이트(중간체 19D, 20.4 g, 55.2 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(23.2 g, 552 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 물 100 mL에 용해시키고, 농축 염산(40 mL)을 사용한 후 1N 염산(100 mL)을 사용하여 pH ~2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(4 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-40%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(17 g, 86%)로 수득하였다. MS(ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0678] **중간체 19F: 2-(3-브로모페닐)-N-메톡시-N,2-디메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜탄아미드**

[0679] 

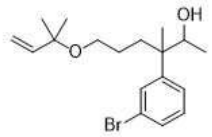
[0680] *N,N*-디메틸포름아미드 200 mL 중 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜탄산(중간체 19E, 20.6 g, 58 mmol) 및 N,O-디메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드(17 g, 174 mmol)의 교반된 용액에 HATU(33 g, 87 mmol) 및 트리에틸아민(2.35 mL, 174 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 50 mL로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(21.3 g, 92%)로 수득하였다. MS(ESI): 420, 422 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0681] **중간체 19G: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜타날**

[0682] 

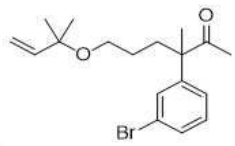
[0683] 테트라하이드로푸란 100 mL 중 2-(3-브로모페닐)-N-메톡시-N,2-디메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜탄아미드(중간체 19F, 21.3 g, 53.5 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(4 g, 107 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LCMS 분석으로 확인한 후, 반응물을 에테르 200 mL로 희석하고, 물 4 mL, 15% 나트륨 하이드록사이드 용액 4 mL 및 물 12 mL로 0℃에서 조심스럽게 급랭시켰다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(15 g, 82%)로 수득하였다. MS(ESI): 361, 363 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0684] **중간체 19H: 3-(3-브로모페닐)-3-메틸-6-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)헥산-2-올**

[0685] 

[0686] 테트라하이드로푸란 10 mL 중 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)펜타날(중간체 19G, 1.2 g, 3.54 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 메틸 마그네슘 클로라이드(1.77 mL,5.31 mmol, 테트라하이드로푸란 중 3 M)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 10 mL로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(1.07 g, 86%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50-7.17(m, 4H), 5.80(dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.11-5.07(m, 2H), 3.88-3.84(m,1H), 3.23-3.19(m, 2H), 1.84-1.36(m,4H), 1.28-1.23(m, 9H), 1.08-0.94(m, 3H) ppm.

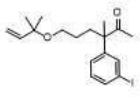
[0687] **중간체 19I: 3-(3-브로모페닐)-3-메틸-6-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)헥산-2-온**

[0688] 

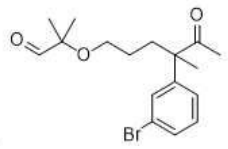
[0689] 디메틸 술폭사이드 100 mL 중 3-(3-브로모페닐)-3-메틸-6-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)헥산-2-올(중간체 19H, 9.8 g, 27.6 mmol)의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산(23.2 g, 82.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물 200 mL로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(7.1 g, 73%)로 수득하였다. MS(ESI): 375, 377 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0690] 다음 중간체는 중간체 19I에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0691]

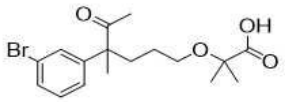
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
19I-1		3-(3-요오도페닐)-3-메틸-6-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)헥산-2-온	423

[0692] **중간체 19J: 2-((4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로파날**

[0693] 

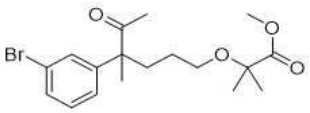
[0694] 디클로로메탄(150 mL) 중 3-(3-브로모페닐)-3-메틸-6-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)헥산-2-온(중간체 19I, 5.0 g, 0.014 mol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 10분 동안 오존으로 버블링하였다. 반응물을 디메틸 술파이트(4.40 g, 0.071 mol)로 급랭시키고, 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하고, 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0695] **중간체 19K: 2-((4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로판산**

[0696] 

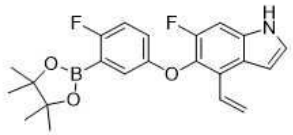
[0697] tert-부탄올/테트라하이드로푸란/물(1:1:1) 75 mL 중 2-((4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로파날(중간체 19J, 5.0 g, 0.014 mol), 일염기성 나트륨 포스페이트(5.07 g, 0.042 mol)의 교반된 혼합물에 나트륨 클로라이트(3.8 g, 0.042 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC(개질제로서 1% 0.1M 암모늄 비카르보네이트를 함유하는 물 중 0-90% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(5.0 g, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 393, 395 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0698] **중간체 19L: 메틸 2-((4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로파노에이트**

[0699] 

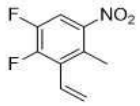
[0700] 디클로로메탄(50 mL) 중 2-((4-(3-브로모페닐)-4-메틸-5-옥소헥실)옥시)-2-메틸프로판산(중간체 19K, 3 g, 0.0081 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디메틸포름아미드 및 옥살릴 클로라이드(3.08 g, 0.024 mol) 몇 방울을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 메탄올(50 mL)을 첨가하고 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(2.9 g, 93%)로 수득하였다. MS(ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0701] **중간체 20: 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)-4-비닐-1H-인돌**

[0702] 

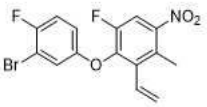
[0703] 1,4-디옥산(200 mL) 중 5-(3-브로모-4-플루오로-페녹시)-6-플루오로-4-비닐-1H-인돌(중간체 20D, 10.00 g, 28.6 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(10.90 g, 42.8 mmol), 칼륨 아세테이트(5.61 g, 57.1 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)(2.33 g, 2.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고(purged) 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 물(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(9.10 g, 80%)로 수득하였다. MS(ESI): 398 *m/z* $[M+H]^+$.

[0704] **중간체 20A: 1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로-3-비닐벤젠**

[0705] 

[0706] 디옥산(400 mL) 및 물(100 mL) 중 3-브로모-1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로-벤젠(중간체 2A, 30.00 g, 119 mmol)의 교반된 용액에 $PdCl_2$(dppf)(9.72 g, 11.9 mmol), 세슘 카르보네이트(77.6 g, 238.0 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(36.70 g, 238.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(18.50 g, 78%)을 수득하였다. MS(ESI): 200 *m/z* $[M+H]^+$.

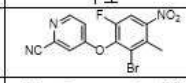
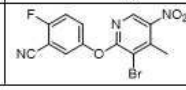
[0707] **중간체 20B: 2-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-1-플루오로-4-메틸-5-니트로-3-비닐벤젠**

[0708] 

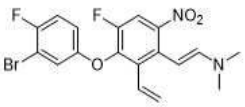
[0709] *N,N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중 1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로-3-비닐벤젠(중간체 20A, 18.50 g, 92.9 mmol)의 교반된 용액에 3-브로모-4-플루오로-페놀(17.70 g, 92.9 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(25.70 g, 186.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고, 물(3 x 300 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(28.00 g, 81%)로 수득하였다. MS(ESI): 370 *m/z* $[M+H]^+$.

[0710] 다음 중간체는 중간체 20B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0711]

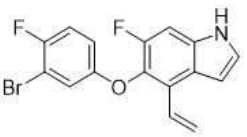
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
20B-1		4-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)피콜리노니트릴	352, 354 [M+H]; RT 1.88분 (LC-MS 방법 4)
20B-2		5-((3-브로모-4-메틸-5-니트로피리딘-2-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴	질량은 관찰되지 않음. RT 1.75분 (LC-MS 방법 40)

[0712] **중간체 20C: (E)-2-(3-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-4-플루오로-6-니트로-2-비닐페닐)-N,N-디메틸에텐-1-아민**

[0713] 

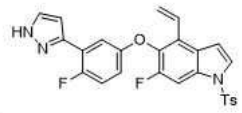
[0714] *N,N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중 2-(3-브로모-4-플루오로-페녹시)-1-플루오로-4-메틸-5-니트로-3-비닐-벤젠(중간체 20B, 28.00 g, 75.6 mmol)의 교반된 용액에 N,*N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(50.2 mL, 378 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(300 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 오일(31.0 g, 96%)로 수득하였다.

[0715] **중간체 20D: 5-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-4-비닐-1H-인돌**

[0716] 

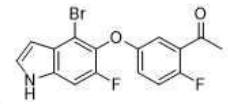
[0717] 톨루엔(150 mL) 및 아세트산(150 mL) 중 (E)-2-(3-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-4-플루오로-6-니트로-2-비닐페닐)-N,N-디메틸에텐-1-아민(중간체 20C, 31.00 g, 72.9 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(40.70 g, 729 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고 에틸 아세테이트(200 mL)로 헹궜다. 여과액을 물(3 x 300 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(15.50 g, 61%)로 수득하였다. MS(ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$.

[0718] **중간체 21: 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌**

[0719] 

[0720] 디옥산/물(250 mL, 4/1 v/v) 중 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌(중간체 21D, 9.00 g, 16.5 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(5.09 g, 33 mmol), 세슘 카르보네이트(10.80 g, 33.0 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(1.35 g, 1.65 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 질소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(6.14 g, 69%)로 수득하였다. MS(ESI): 492 *m/z* $[M+H]^+$.

[0721] **중간체 21A: 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온**

[0722] 

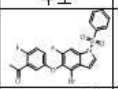
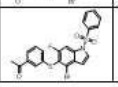
[0723] 메틸 마그네슘 브로마이드(에테르 중 3.0 M)(17.2 mL, 51.6 mmol)를 톨루엔 및 테트라하이드로푸란(10:1) 132 mL 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 2, 6.00 g, 17.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류 가열시키고 10분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드(50 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 고체(4.10 g, 59%)로 수득하였다. MS(ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$.

[0724] **중간체 21B: 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온**

[0725] 

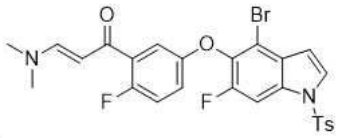
[0726] 150 mL N,N-디메틸포름아미드 중 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 21A, 12.8 g, 35 mmol)의 교반된 용액에 60% 나트륨 하이드라이드(2.10 g, 52.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 토실 클로라이드(10.00 g, 52.4 mmoL)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS 분석으로 확인한 후, 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드(100 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물(3 x 150 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 고체(14.50 g, 79%)로 수득하였다. MS(ESI): 520, 522 *m/z* $[M+H]^+$.

[0727] 다음 중간체는 중간체 21B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
21B-1		1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온	506, 508 [M+H]; RT 2.10분 (LC-MS 방법 4)
21B-2		1-(3-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)티오)페닐)에탄-1-온	504, 506 [M+H]; RT 2.10분 (LC-MS 방법 4)

[0728]

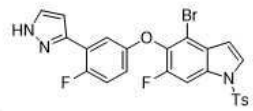
[0729] **중간체 21C: (E)-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온**



[0730]

[0731] *N,N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 21B, 14.30 g, 27.5 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(13.10 g, 110.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(600 mL)로 희석하고, 물(2 x 300 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 황색 고체(15.60 g, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 575, 577 *m/z* [M+H]$^+$.

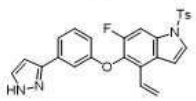
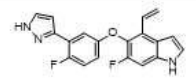
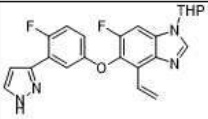
[0732] **중간체 21D: 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌**



[0733]

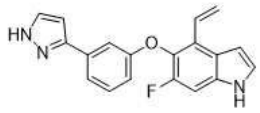
[0734] 에탄올(250 mL) 및 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 (E)-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(중간체 21C, 15.60 g, 27.1 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(5.26 mL, 108 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(9.65 g, 65%)로 수득하였다. MS(ESI): 544, 546 *m/z* [M+H]$^+$.

[0735] 다음 중간체는 중간체 21에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
21-1		5-(3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌	474
21-2		6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-비닐-1H-인돌	338
21-3		6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-비닐-1H-벤조[d]이미다졸	MS: 423; ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99(br, 1H), 8.56(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.76(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 7.26(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.03-6.92(m, 3H), 6.62(s, 1H), 5.71(dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 5.66(dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.00(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.78(dt, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.23-2.20(m, 1H), 2.07-1.99(m, 2H), 1.75-1.61(m, 3H) ppm.

[0736]

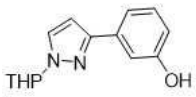
[0737] **중간체 22: 6-플루오로-5-[3-(1H-피라졸-3-일)페녹시]-4-비닐-1H-인돌**



[0738]

[0739] 디옥산(60 mL) 및 물(15 mL) 중 5-(3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-브로모-6-플루오로-1H-인돌(중간체 22D, 1.67 g, 4.49 mmol)의 용액에 비닐보론산 피나콜 에스테르(1.38 g, 8.97 mmol), 세슘 카르보네이트(2.92 g, 8.97 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(0.37 g, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 물(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(4.5 g, 82%)을 수득하였다. MS(ESI): 320 *m/z* $[M+H]^+$.

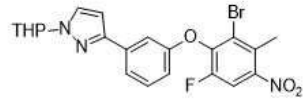
[0740] **중간체 22A: 3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페놀**



[0741]

[0742] 디옥산(120 mL) 및 물(30 mL) 중 3-브로모페놀(20.00 g, 120.0 mmol)의 용액에 1-테트라하이드로피란-2-일-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(38.6 g, 140.0 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(4.06 g, 5.08 mmol) 및 칼륨 포스페이트(73.60 g, 350.0 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피에 적용하여 표제 화합물(25.00 g, 83%)을 수득하였다. MS(ESI): 267 *m/z* $[M+Na]^+$.

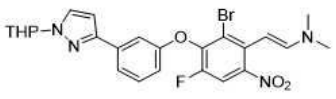
[0743] **중간체 22B: 3-(3-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸**



[0744]

[0745] *N,N*-디메틸포름아미드(30 mL) 중 3-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)페놀(중간체 22A, 7.60 g, 31.1 mmol)의 용액에 3-브로모-1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로-벤젠(7.84 g, 31.1 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(8.6 g, 62.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 다음으로, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)로 급랭시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 추출물을 물(3 x 50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(34.00 g, 70%)을 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.31(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18(dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.48(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.09(dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 3.77(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.29-3.20(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.42-2.27(m, 1H), 1.99-1.91(m, 1H), 1.75(d, J = 24.8 Hz, 1H), 1.53-1.49(m, 3H) ppm.

[0746] **중간체 22C: (E)-2-(2-브로모-4-플루오로-6-니트로-3-(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)페닐)-N,N-디메틸에텐-1-아민**

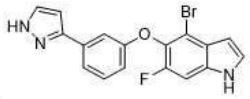


[0747]

[0748] *N,N*-디메틸포름아미드(30 mL) 중 3-(3-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)페닐)-1-(테트라하이드로-

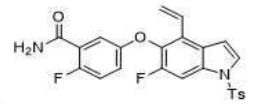
2H-피란-2-일)-1H-피라졸(중간체 22B, 5.00 g, 10.5 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(6.25 g, 52.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 수용액을 에틸 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 물(2 x 100 mL)로 세척한 후 염수(100 mL)로 세척한 다음, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(5.60 g, 100%)을 수득하였다. MS(ESI): 관찰되지 않음.

[0749] **중간체 22D: 5-(3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-브로모-6-플루오로-1H-인돌**

[0750] 

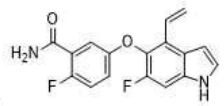
[0751] 아세트산(150 mL) 및 톨루엔(150 mL) 중 (E)-2-(2-브로모-4-플루오로-6-니트로-3-(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)페닐)-N,N-디메틸에텐-1-아민(중간체 22C, 32.00 g, 60.2 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(5.90 g, 0.11 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 세척하였다. 여과액의 분리된 유기 층을 수성 층의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 200 mL)과 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.44 g, 16%)을 수득하였다. MS(ESI): 372 *m/z* $[M+H]^+$.

[0752] **중간체 23: 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈아미드**

[0753] 

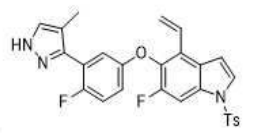
[0754] 테트라하이드로푸란(96 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈아미드(중간체 23A, 2.70 g, 8.59 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(395 mg, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(2.46 g, 12.9 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3.30 g, 75%)로 수득하였다. MS(ESI): 469 *m/z* $[M+H]^+$.

[0755] **중간체 23A: 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈아미드**

[0756] 

[0757] 에탄올(103 mL) 및 물(31 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 6-1, 3.10 g, 10.5 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(8.3 g, 7.32 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(1.26 g, 3.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 염수(100 mL)로 희석하였다. 이 용액에 1M 염산(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 나트륨 비카르보네이트(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(나트륨 술페이트) 농축하여 조질 표제 화합물을 황색 고체(2.70 g, 74.5%)로 수득하였다. MS(ESI): 315 *m/z* $[M+H]^+$.

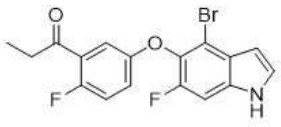
[0758] **중간체 24: 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌**

[0759] 

[0760] 1,4-디옥산(30 mL) 및 물(6 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌(중간체 24D, 3.1 g, 5.55 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5-트리메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란

(1.17 g, 8.33 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(406 mg, 0.555 mmol) 및 세슘 카르보네이트(5.43 g, 16.7 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 물(80 mL)로 희석하였다. 그런 다음 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(2.30 g, 82.0%)로 수득하였다. MS(ESI): 506 *m/z* $[M+H]^+$.

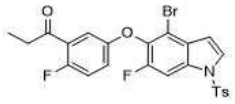
[0761] **중간체 24A: 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-온**



[0762]

[0763] 톨루엔(30 mL) 및 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 2, 5.00 g, 14.3 mmol)의 교반된 용액에 에틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 43 mL, 43 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 120℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 물(80 mL)로 급랭시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(2.60 g, 48%)로 수득하였다. MS(ESI): 380, 382 *m/z* $[M+H]^+$.

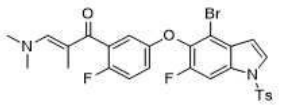
[0764] **중간체 24B: 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-온**



[0765]

[0766] *N,N*-디메틸포름아미드(40 mL) 중 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-온(중간체 24A, 4.70 g, 12.4 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(0.445 g, 18.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(3.54 g, 18.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(200 mL)로 급랭시켰다. 생성된 고체를 여과하여 수집하고 필터 케이크를 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 세척하여 조질 표제 화합물을 황색 고체(5.40 g, 81.7%)로 수득하였다. MS(ESI): 556, 558 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0767] **중간체 24C: (E)-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)-2-메틸프로프-2-엔-1-온**



[0768]

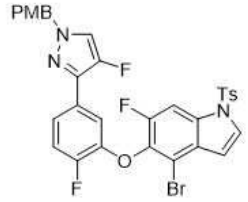
[0769] *N,N*-디메틸포름아미드(25 mL) 중 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)프로판-1-온(중간체 24B, 4.40 g, 8.23 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(1.18 g, 9.88 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 물(80 mL)로 급랭시켰다. 고체를 여과하여 수집하여 조질 표제 화합물을 황색 고체(4.75 g, 97.9%)로 수득하였다. MS(ESI): 589, 590 *m/z* $[M+H]^+$.

[0770] **중간체 24D: 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌**

[0771] 

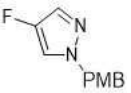
[0772] 에탄올(25 mL) 및 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 (E)-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)-2-메틸프로프-2-엔-1-온(중간체 24C, 4.75 g, 8.06 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 하이드레이트(1.60 mL, 32.2 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 물(80 mL)로 급랭시켰다. 그런 다음 이 용액을 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(3.1 g, 68.9%)로 수득하였다. MS(ESI): 558, 560 *m/z* $[M+H]^+$.

[0773] **중간체 25: 4-브로모-6-플루오로-5-(2-플루오로-5-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌**

[0774] 

[0775] *N,N*-디메틸포름아미드(15 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-5-(2-플루오로-5-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1H-인돌(중간체 25E, 1.90 g, 3.42 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 205 mg, 5.12 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(905 mg, 4.75 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 추가 2시간 동안 교반한 다음, 얼음물(80 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(1.80 g, 73 %)로 수득하였다. MS(ESI) 682, 684 *m/z* $[M+H]^+$.

[0776] **중간체 25A: 4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸**

[0777] 

[0778] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 4-플루오로피라졸(4.00 g, 46.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 2.79 g, 69.7 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 파라-메톡시벤질 클로라이드(8.68 g, 55.8 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반한 다음, 물(200 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(4.50 g, 47%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, MeOD-*d*6) δ 7.35(d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 7.19-7.16(m, 3H), 6.90-6.87(m, 2H), 5.13(s, 2H), 3.80(s, 1H) ppm.

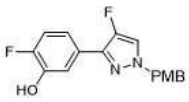
[0779] **중간체 25B: 3-브로모-4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸**



[0780]

[0781] 테트라하이드로푸란(90 mL) 중 4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸(중간체 25A, 4.42 g, 21.4 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 *n*-부틸 리튬(2.5 M, 12.8 mL, 32.2 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 온도를 -65℃ 미만으로 유지하면서 반응물은 20분 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 1,2-디브로모-테트라클로로에탄(8.38 g, 25.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 120 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(3.20 g, 52.4%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, CDCl3) δ 7.42(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 6.87-6.85(m, 2H), 5.22(s, 2H), 3.78(s, 1H) ppm.

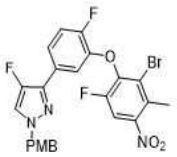
[0782] **중간체 25C: 2-플루오로-5-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일)페놀**



[0783]

[0784] 1,4-디옥산(45.00 ml) 및 물(15.00 mL) 중 3-브로모-4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸(중간체 25B, 3.11 g, 8.50 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(2.12 g, 8.92 mmol), Pd(dppf)Cl_2(311 mg, 0.424 mmol) 및 나트륨 카르보네이트(1.80 g, 17.0 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 아르곤 하에 가열하였다. 혼합물을 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 3 / 1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.01 g, 58.3%)로 수득하였다. MS(ESI) 317 *m/z* $[M+H]^+$.

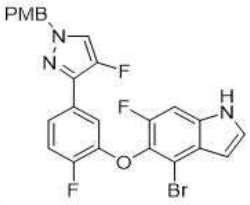
[0785] **중간체 25D: 3-(3-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸**



[0786]

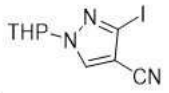
[0787] *N,N*-디메틸포름아미드(15.0 mL) 중 2-플루오로-5-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일)페놀(중간체 25C, 1.5 g, 4.98 mmol)의 용액에 3-브로모-1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로-벤젠(1.25 g, 4.98 mmol) 및 세슘 카르보네이트(3.09 g, 4.74 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(80 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 4 /1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.00 g, 77%)로 수득하였다. MS(ESI) 548 *m/z* $[M+H]^+$.

[0788] **중간체 25E: 4-브로모-6-플루오로-5-(2-플루오로-5-(4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1H-인돌**

[0789] 

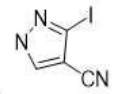
[0790] *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중 3-(3-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)-4-플루오로페닐)-4-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸(중간체 25D, 2.30 g, 4.19 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(5.00 g, 41.9 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 얼음물(100 mL)에 부은 다음 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 x 150 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 중간체 (E)-2-[2-브로모-4-플루오로-3-[2-플루오로-5-[4-플루오로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피라졸-3-일]페녹시]-6-니트로-페닐]-N,N-디메틸-에텐아민을 밝은 황색 오일(2.3 g, 90%)로 수득하였다. 위에서 수득한 중간체(2.30 g, 3.20 mmol)를 톨루엔(18 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 철 분말(1.79 g, 32.8 mmol) 및 아세트산(3.84 g, 64.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 아르곤 분위기 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물에 부었다. pH를 aq. 나트륨 카르보네이트를 사용하여 8로 조정한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 물(2 x 200 ml)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(1.90 g, 92 %)로 수득하였다. MS(ESI) 528, 530 *m/z* $[M+H]^+$.

[0791] **중간체 26: 3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴**

[0792] 

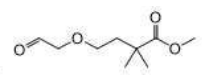
[0793] 테트라하이드로푸란(120 mL) 중 3-요오도-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 26A, 12.00 g, 54.8 mmol)의 교반된 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(15 mL, 164 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(472 mg, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(12.20 g, 74%)로 수득하였다. MS(ESI): 304 *m/z* $[M+H]^+$.

[0794] **중간체 26A: 3-요오도-1H-피라졸-4-카르보니트릴**

[0795] 

[0796] MeCN(100 mL) 중 3-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴(10.00 g, 92.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 tert-부틸니트라이트(15.4 mL, 130 mmol) 및 디요오도메탄(10.4 mL, 130 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(12.00 g, 59%)로 수득하였다. MS(ESI): 219 *m/z* $[M+H]^+$.

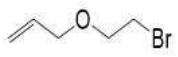
[0797] **중간체 27: 메틸 2,2-디메틸-4-(2-옥소에톡시)부타노에이트**

[0798] 

[0799] 아세톤(300 mL) 및 물(60 mL) 중 메틸 4-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2,2-디메틸-부타노에이트(중간체 27C, 12.8 g, 58.1 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 페리오데이트(37.3 g, 174 mmol)를 조금씩 첨가하

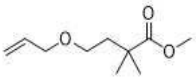
였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(500 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물을 밝은 황색 오일(8.90 g, 73%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.69(s, 1H), 4.03(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.58(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.22(s, 6H) ppm.

[0800] **중간체 27A: 3-(2-브로모에톡시)프로프-1-엔**

[0801] 

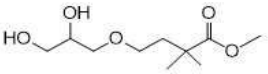
[0802] 피리딘(1.7 mL, 21.5 mmol) 중 2-알릴옥시에탄올(10 g, 97.9 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 인 트리브로마이드(3.7 mL, 39.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 백색 침전물을 여과하였다. 여과액을 메틸 tert-부틸 에테르(300 mL)로 희석하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하였다. 그런 다음 유기 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(3.35 g, 21%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.88(dt, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.32 -5.12(m, 2H), 4.02 -3.96(m, 2H), 3.71(dd, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.60(dd, *J* = 8.4, 3.3 Hz, 2H) ppm.

[0803] **중간체 27B: 메틸 4-(알릴옥시)-2,2-디메틸부타노에이트**

[0804] 

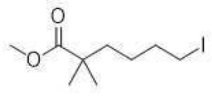
[0805] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 메틸 2-메틸프로파노에이트(10.9 g, 106 mmol, 1.3 eq.)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(53.1 mL, 106 mmol, 1.3 eq.)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 -20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 3-(2-브로모에톡시)프로프-1-엔(중간체 27A, 14.2 g, 8.17 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(12.00 g, 67%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$) δ 5.93 - 5.83(m, 1H), 5.27 - 5.13(m, 2H), 3.86 - 3.84(2H, m), 3.56(s, 3H), 3.38(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.13(s, 6H) ppm.

[0806] **중간체 27C: 메틸 4-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2,2-디메틸-부타노에이트**

[0807] 

[0808] 아세톤(400 mL) 중 메틸 4-알릴옥시-2,2-디메틸-부타노에이트(중간체 27B, 12.00 g, 58 mmol)의 교반된 용액에 물 74 mL 중 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(15.7 mL, 75.4 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(147 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기 층을 2개의 추가 추출물과 합하고, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(8.3 g, 58%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$) δ 3.81 -3.78(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.65 - 3.39(m, 5H), 3.01-3.00(m, 1H), 2.28 - 2.26(m, 1H), 1.93-1.74(m, 2H), 1.21(s, 6H) ppm.

[0809] **중간체 28: 메틸 6-요오도-2,2-디메틸헥사노에이트**

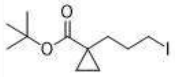
[0810] 

[0811] 아세톤(200 mL) 중 메틸 6-클로로-2,2-디메틸-헥사노에이트(중간체 28A, 16.00 g, 0.083 mol)의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드(31.10 g, 0.208 mol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 질소 하에 환류시켰다. 실온으로

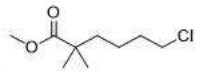
냉각한 후, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 조질 잔류물을 에틸 아세테이트(1000 mL)에 용해시키고, 물(200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(20.00 g, 85 %)로 수득하였다. MS(ESI): 285 *m/z* $[M+H]^+$.

[0812] 다음 중간체는 중간체 28에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0813]

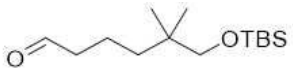
중간체 번호	구조	이름	^{1}H NMR
28-1		tert-부틸 1-(3-요오도프로필)사이클로프로판-1-카르복실레이트	^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19(t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.96(m, 2H), 1.60 - 1.54(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.15-1.13(m, 2H), 0.65-0.63(m, 2H) ppm

[0814] **중간체 28A: 메틸 6-클로로-2,2-디메틸-헥사노에이트**

[0815] 

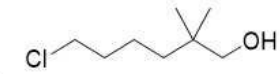
[0816] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 메틸 2-메틸프로파노에이트(10.30 g, 101 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(50.4 mL, 101 mmol)를 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 1-클로로-4-요오도-부탄(20.00 g, 91.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 가온시키고 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 1M 염산(200 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(16.00 g, 82.9%)로 수득하였다. MS(ESI): 193 *m/z* $[M+H]^+$.

[0817] **중간체 29: 6-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸헥사날**

[0818] 

[0819] 디클로로메탄(600 mL) 중 옥살릴 클로라이드(14.7 mL, 174.0 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 디클로로메탄 50 mL 중 디메틸 술폭사이드(24.7 mL, 347.0 mmol)를 적가하였다. 15분 동안 교반한 후, 디클로로메탄(100 mL) 중 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸헥산-1-올(중간체 29E, 22.60 g, 86.8 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 용액을 추가 30분 동안 -78℃에서 교반하였다. 다음으로, 트리에틸아민(72.6 mL, 521 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분에 걸쳐 0℃까지 가온시킨 다음, 물(500 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 오일(22.00 g, 98%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74(s, 1H), 3.22(s, 2H), 2.38(t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.57(s, 2H), 1.22(dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 0.87(s, 9H), 0.82(s, 6H), 0.00(s, 6H).

[0820] **중간체 29A: 6-클로로-2,2-디메틸헥산-1-올**

[0821] 

[0822] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 메틸 6-클로로-2,2-디메틸-헥사노에이트(중간체 28A, 24.00 g, 125 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(7.09 g, 187 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 -78℃에서 교반한 다음, 물 7 mL로 급랭시키고, 0℃로 가온시킨 후, 15% 나트륨 하이드록사이드 7 mL로 급랭시키고, 마지막으로 물 21 mL로 급랭시켰다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 오일(18.00 g, 87.8%)로 수득하였다. H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) d 3.55(t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 1.80 - 1.73(m, 2H), 1.4-1.39(m, 2H), 1.28-1.26(m, 2H), 0.86(s, 6H) ppm.

[0823] **중간체 29B: Tert-부틸-(6-클로로-2,2-디메틸-헥속시)-디메틸-실란**

[0824] 

[0825] 디클로로메탄(300 mL) 중 6-클로로-2,2-디메틸-헥산-1-올(중간체 29A, 18.00 g, 109 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(19.80 g, 131 mmol) 및 이미다졸(14.9 g, 219 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하였다. 용액을 물(2 x 100 mL), 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 오일(27.00 g, 89%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) d 3.52(t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.21(s, 2H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.35(dt, J = 10.7, 7.9 Hz, 2H), 1.23-1.18(m, 2H), 0.87(s, 9H), 0.80(d, J = 5.8 Hz, 6H), -0.01(d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm.

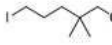
[0826] **중간체 29C: Tert-부틸((6-요오도-2,2-디메틸헥실)옥시)디메틸실란**

[0827] 

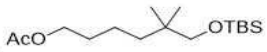
[0828] 아세톤(300 mL) 중 tert-부틸((6-요오도-2,2-디메틸헥실)옥시)디메틸실란(중간체 29B, 27.00 g, 96.8 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드(43.50 g, 290 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(500 mL)에 용해시키고, 물(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(32.00 g, 89.3%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 3.25-3.13(m, 4H), 1.80-1.68(m, 2H), 1.39-1.27(m, 2H), 1.23-1.16(m, 2H), 0.87(s, 9H), 0.80(s, 6H), -0.01(d, J = 7.0 Hz, 6H).

[0829] 다음 중간체는 중간체 29C에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0830]

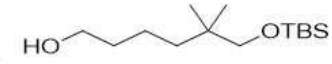
중간체 번호	구조	이름	MS m/z $[M+H]^+$
29C-1		tert-부틸((5-요오도-2,2-디메틸펜틸)옥시)디메틸실란	357

[0831] **중간체 29D: 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸헥실 아세테이트**

[0832] 

[0833] *N*,*N*-디메틸포름아미드(300 mL) 중 tert-부틸((6-요오도-2,2-디메틸헥실)옥시)디메틸실란(중간체 29C, 35.00 g, 94.5 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 아세테이트(27.80 g, 283.0 mmol) 및 18-크라운-6(25.00 g, 94.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 물(2 x 500 mL), 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 오일(28.00 g, 97.9%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04(t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.20(s, 2H), 2.03(s, 3H), 1.30 - 1.19(m, 6H), 0.87(s, 9H), 0.80(s, 6H), 0.00(s, 6H) ppm.

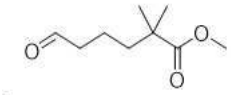
[0834] **중간체 29E: 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸헥산-1-올**

[0835] 

[0836] 메탄올(250 mL) 중 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸헥실 아세테이트(중간체 29D, 28.00 g, 92.6 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(25.60 g, 185 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 실온에서 아르곤 분위기 하에 교반한 다음, 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 오일(22.60 g, 94%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63(s, 2H), 3.20(d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.57-1.47(m, 2H), 1.33-1.22(m, 4H), 0.87(s, 9H),

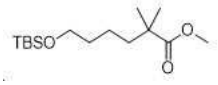
0.82 - 0.79(m, 6H), 0.00(s, 6H) ppm.

[0837] **중간체 30: 메틸 2,2-디메틸-6-옥소헥사노에이트**

[0838] 

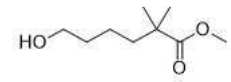
[0839] 디클로로메탄(40 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2,2-디메틸헥사노에이트(중간체 30B, 20.00 g, 115 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 피리디늄 클로로크로메이트 및 실리카 겔(1:1, 49.5 g)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르(100 mL)로 희석하고 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 무색 오일(17.30 g, 88%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66(s, 1H), 3.57(s, 3H), 2.34-2.32(m, 2H), 1.51-1.41(m, 4H), 1.08(m, 6H) ppm.

[0840] **중간체 30A: 메틸 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸헥사노에이트**

[0841] 

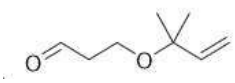
[0842] 테트라하이드로푸란(180 mL) 중 메틸 2-메틸프로파노에이트(17.20 g, 168.0 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 테트라하이드로푸란(2.0 M, 93 mL, 183 mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드를 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하여, 실온까지 1시간 동안 가온시킨 다음, -78℃로 재냉각하였다. 용액에 tert-부틸(4-요오도부톡시)디메틸실란(48.00 g, 153 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 포화 암모늄 클로라이드(100 mL)와 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기 상을 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물과 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(43.60 g, 99%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61(s, 3H), 3.55(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.50-1.42(m, 4H), 1.22-1.19(m, 2H), 1.12(s, 6H), 0.82(s, 9H), 0.00(s, 6H) ppm.

[0843] **중간체 30B: 메틸 6-하이드록시-2,2-디메틸헥사노에이트**

[0844] 

[0845] 테트라하이드로푸란(100 ml) 중 메틸 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸헥사노에이트(중간체 30A, 32.50 g, 113 mmol)의 교반된 용액에 3M 염산(188mL, 563 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 급랭시키고 및 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. (17.90 g, 91%). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56(s, 3H), 3.54(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.62(br s, 1H), 1.48-1.41(m, 4H), 1.23-1.15(m, 2H), 1.07(s, 6H) ppm.

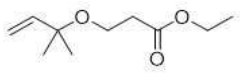
[0846] **중간체 31: 3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로파날**

[0847] 

[0848] 디클로로메탄(60 mL) 중 3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로판-1-올(중간체 31B, 5.95 g, 41.3 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 피리디늄 클로로크로메이트(17.80 g, 82.5 mmol) 및 실리카 겔(17.8 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄으로 헹궜다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제

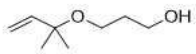
하여 표제 화합물을 오일(3.59 g, 61%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81(dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 5.16(dd, *J* = 6.8, 0.8Hz, 1H), 5.12(s, 1H), 3.65(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59(td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2 H), 1.27(s, 6H) ppm.

[0849] **중간체 31A: 에틸 3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로파노에이트**

[0850] 

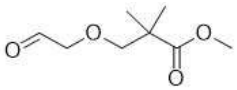
[0851] 테트라하이드로푸란(250 mL) 중 에틸 아크릴레이트(50.00 g, 0.5 mol) 및 2-메틸부트-3-엔-2-올(86.00 g, 1.0 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(2.00 g, 50.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 수용액(200 mL)으로 급랭시켰다. 그런 다음 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(35.40 g, 38%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.79(m, 1H), 5.15-5.10(m, 2H), 4.14(q, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.57(t, *J* =6.4 Hz, 2H), 3.57(t, *J* =6.8 Hz, 2H), 1.28-1.24(m, 9H) ppm.

[0852] **중간체 31B: 3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로판-1-올**

[0853] 

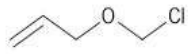
[0854] 테트라하이드로푸란 100 mL 중 에틸 3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로파노에이트(중간체 31A, 35.00 g, 0.19 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(8.56 g, 0.23 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)을 적가한 후 15% 나트륨 하이드록사이드(10 mL) 및 물(30 ml)을 적가하여 0℃에서 조심스럽게 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(14.00 g, 52%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82(dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.16-5.12(m, 2H), 3.75(q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.51(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.81-1.78(m, 2H), 1.28(s, 6H) ppm.

[0855] **중간체 32: 메틸 2,2-디메틸-3-(2-옥소에톡시)프로파노에이트**

[0856] 

[0857] 아세톤(500 mL) 및 물(100 mL) 중 메틸 3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2,2-디메틸-프로파노에이트(중간체 32C, 25.00 g, 109 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 페리오데이트(70.00 g, 327 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 물(1 L)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 10-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(14.80 g, 70.1%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72(s, 1H), 4.05(s, 2H,), 3.70(s, 3H), 3.57(s, 2H), 1.23(s, 6H) ppm.

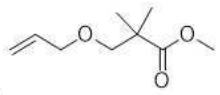
[0858] **중간체 32A: 3-(클로로메톡시)프로프-1-엔**

[0859] 

[0860] 디클로로메탄(600 mL) 중 프로프-2-엔-1-올(40 g, 689 mmol) 및 파라포름알데하이드(27.2 g, 897 mmol)의 교반된 용액에 트리메틸실릴 클로라이드(150.0 g, 1.38 mol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 칼슘 클로라이드로 건조시킨 다음 진공에서 농축하여 조질 표제 화합물을 무색 오일(48.00 g, 52%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.88-5.78(m, 1H), 5.45(s, 2H), 5.32-5.21(m, 2H), 4.16-

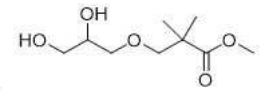
4.14(m, 2H) ppm.

[0861] **중간체 32B: 메틸 3-알릴옥시-2,2-디메틸-프로파노에이트**

[0862] 

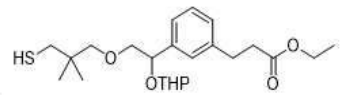
[0863] 건조 테트라하이드로푸란(400 mL) 중 메틸 2-메틸프로파노에이트(59.3 mL, 517 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(2.0 M, 259 mL, 517 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 건조 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 3-(클로로메톡시)프로프-1-엔(중간체 32A, 53 g, 398 mmol)의 용액을 첨가하고 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 추가 16시간 동안 교반하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(300 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-18% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(38.60 g, 51%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89-5.82(m, 1H), 5.27-5.14(m, 2H), 3.98(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 3.43(s, 2H), 1.21(s, 6H) ppm.

[0864] **중간체 32C: 메틸 3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2,2-디메틸-프로파노에이트**

[0865] 

[0866] 아세톤(900 mL) 중 메틸 3-알릴옥시-2,2-디메틸-프로파노에이트(중간체 32B, 38.60 g, 202 mmol)의 교반된 용액에 물 1.6 mL 중 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(67.2 mL, 323 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(513 mg, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(1 L)에 용해시키고, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 10-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(25.00 g, 54%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88-3.82(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.68-3.45(m, 7H), 2.86(t, *J* = 6 Hz, 1H), 2.26-2.21(m, 1H), 1.20(s, 6H) ppm.

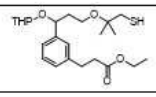
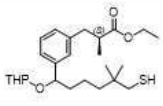
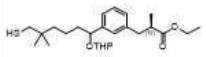
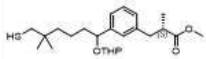
[0867] **중간체 33: 에틸 3-(3-(2-(3-메르캅토-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)프로파노에이트**

[0868] 

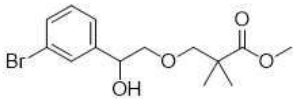
[0869] 건조 에탄올(100 mL) 중 에틸 3-(3-(2-(3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)프로파노에이트(중간체 33F, 6.30 g, 13.2 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 에톡사이드(1.08 g, 15.9 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(300 mL)로 질소 하에 급랭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 200 mL)으로 질소 하에 추출하였다. 합한 디클로로메탄 용액을 염수로 세척하고 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조질 표제 화합물을 오일(5.30 g, 89%)로 수득하였다. MS(ESI): 447 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0870] 다음 중간체는 중간체 33에 대해 기재된 절차, 및/또는 33A 내지 F에 대한 절차에 기반하여 제조하였다.

[0871]

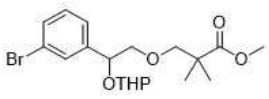
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
33-1		에틸 3-(3-(3-((1-메르캅토-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트	447 [M+Na]$^+$
33-2		에틸 (2S)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	459 [M+Na]$^+$(부분입체이성질체의 혼합물)
33-3		에틸 (2R)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	459 [M+Na]$^+$(부분입체이성질체의 혼합물)
33-4		메틸 (2S)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	445 [M+Na]$^+$(부분입체이성질체의 혼합물)

[0872] **중간체 33A: 메틸 3-(2-(3-브로모페닐)-2-하이드록시에톡시)-2,2-디메틸프로파노에이트**

[0873] 

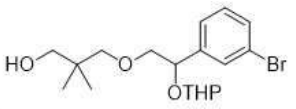
[0874] 건조 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 1-브로모-3-요오도-벤젠(26.00 g, 91.8 mmol)의 교반되고 냉각된(-40℃) 용액에 이소프로필 마그네슘 클로라이드(THF 중 2 M, 45.6 mL)를 적가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 테트라하이드로푸란 20 mL 중 메틸 2,2-디메틸-3-(2-옥소에톡시)프로파노에이트(중간체 32, 14.8 g, 76.5 mmol)의 용액을 위의 용액에 적가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하면서 0℃로 가온시킨 다음, 포화 수성 암모늄 클로라이드(300 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 생성물을 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일(16.10 g, 55.3%)로 수득하였다. MS(ESI): 353 *m/z* [M+Na]$^+$.

[0875] **중간체 33B: 메틸 3-(2-(3-브로모페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)-2,2-디메틸프로파노에이트**

[0876] 

[0877] 디클로로메탄(250 mL) 중 메틸 3-(2-(3-브로모페닐)-2-하이드록시에톡시)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 33A, 16.10 g, 44.2 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸벤젠술폰산(381 mg, 2.21 mmol)을 첨가한 후, 3,4-디하이드로-2H-피란(7.44 g, 88.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(150 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-8% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(15.30 g, 82%)로 수득하였다. MS(ESI): 437 *m/z* [M+Na]$^+$.

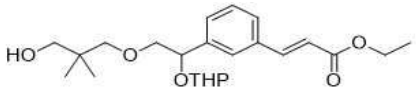
[0878] **중간체 33C: 3-(2-(3-브로모페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)-2,2-디메틸프로판-1-올**

[0879] 

[0880] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 메틸 3-(2-(3-브로모페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 33B, 15.30 g, 36.1 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드

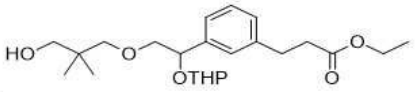
라이드(1.37 g, 36.1 mmol)를 질소 하에 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 물 10 mL, 이어서 15% 나트륨 하이드록사이드 및 물 30 mL로 0℃에서 조심스럽게 급랭시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 적용하여 표제 화합물을 무색 오일(12.20 g, 82.9%)로 수득하였다. MS(ESI): 409, 411 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0881] **중간체 33D: 에틸 (E)-3-(3-(2-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)아크릴레이트**

[0882] 

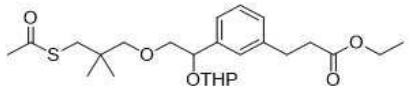
[0883] N-메틸-2-피롤리돈(30 mL) 중 3-(2-(3-브로모페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)-2,2-디메틸프로판-1-올(중간체 33C, 3.20 g, 7.68 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 트리-*o*-톨릴포스핀(702 mg, 2.31 mmol), 에틸 아크릴레이트(4.18 mL, 38.4 mmol), 트리에틸아민(5.4 mL, 38.4 mmol) 및 마지막으로 팔라듐 (II) 아세테이트(173 mg, 0.768 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 아르곤 하에 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 용액을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 1-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(2.60 g, 81%)로 수득하였다. MS(ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0884] **중간체 33E: 에틸 3-(3-(2-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)프로파노에이트**

[0885] 

[0886] 에탄올(120 mL) 중 에틸 (E)-3-(3-(2-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)아크릴레이트(중간체 33D, 7.90 g, 19.0 mmol)의 교반된 용액에 Raney-Ni(3.00 g)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 수소 풍선 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 무색 오일(7.30 g, 91%)로 수득하였다. MS(ESI): 431 *m/z* $[M+Na]^+$.

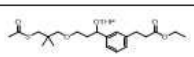
[0887] **중간체 33F: 에틸 3-(3-(2-(3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)프로파노에이트**

[0888] 

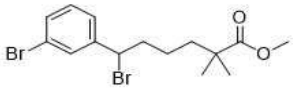
[0889] 테트라하이드로푸란(250 mL) 중 트리페닐 포스핀(13.80 g, 52.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(10.60 g, 52.5 mmol)를 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 에틸 3-(3-(2-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)프로파노에이트(중간체 33E, 7.30 g, 17.5 mmol) 및 티오아세트산(4.00 g, 52.5 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여과액을 농축한 다음 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(6.80 g, 77%)로 수득하였다. MS(ESI): 489 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0890] 다음 중간체는 중간체 33F에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0891]

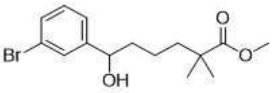
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
33F-1		에틸 3-(3-(3-(3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트	503 [M+Na]$^+$

[0892] **중간체 34: 메틸 6-브로모-6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸헥사노에이트**

[0893] 

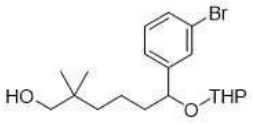
[0894] 디클로로메탄(20 mL) 중 메틸 6-(3-브로모페닐)-6-하이드록시-2,2-디메틸헥사노에이트(중간체 34A, 3.5 g, 10.6 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 N-브로모숙신이미드(8.40 g, 32.0 mmol) 및 트리페닐포스핀(5.7 g, 21.7 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)에 재용해시켰다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(2.80 g, 67%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52(s, 1H), 7.40(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85(dd, *J* = 6.8 Hz& 8.0 Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.59-1.53(m, 2H), 1.28-1.24(m, 2H), 1.15(s, 3H), 1.14(s, 3H) ppm.

[0895] **중간체 34A: 메틸 6-(3-브로모페닐)-6-하이드록시-2,2-디메틸헥사노에이트**

[0896] 

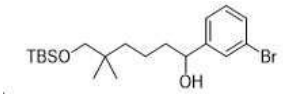
[0897] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 1,3-디브로모벤젠(19.50 g, 82.7 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 THF/n-헵탄/에틸벤젠(2.5 M, 32.5 mL, 82.7 mmol) 중 n-부틸 리튬을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반한 다음 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 메틸 2,2-디메틸-6-옥소헥사노에이트(중간체 30, 13 g, 75.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반한 다음, 물(60 mL)로 급랭시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(60 mL)에 담갔다. 용액을 염수(2 x 60 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(8.00 g, 32.2%)로 수득하였다. MS(ESI): 311, 313 *m/z* [M-H_2O]$^+$.

[0898] **중간체 35: 6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥산-1-올**

[0899] 

[0900] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 ((6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)옥시)(tert-부틸)디메틸실란(중간체 35B, 24.00 g, 48.0 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(144 mL, 144 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(300 mL)로 급랭시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 에틸 아세테이트(300 mL)에 용해시키고, 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(12.00 g, 65%)로 수득하였다. MS(ESI): 407, 409 *m/z* [M+Na]$^+$.

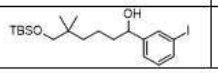
[0901] **중간체 35A: 1-(3-브로모페닐)-6-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-5,5-디메틸-헥산-1-올**

[0902] 

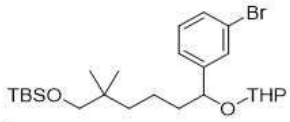
[0903] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 1,3-디브로모벤젠(24.10 g, 102.0 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 *n*-부틸 리튬(헥산 중 2.5 M, 40.9 mL, 102 mmol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸헥사날(중간체 29, 20.00 g, 48.1 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 추가 시간 동안 교반한 다음, 물(500 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(20.00 g, 56.6%)로 수득하였다. MS(ESI): 397, 399 *m/z* $[M-H_2O+H]^+$.

[0904] 다음 중간체는 중간체 35A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0905]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
35A-1		6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-요오도페닐)-5,5-디메틸헥산-1-올	485.0 $[M+Na]^+$

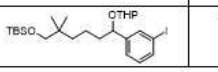
[0906] **중간체 35B: ((6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)옥시)(tert-부틸)디메틸실란**

[0907] 

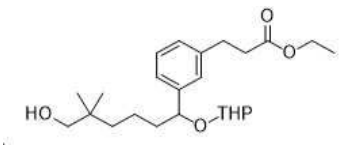
[0908] 디클로로메탄(200 mL) 중 1-(3-브로모페닐)-6-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-5,5-디메틸-헥산-1-올(중간체 35A, 20.00 g, 48.1 mmol)의 교반된 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(5.00 g, 60.2 mmol) 및 p-톨루엔술폰산(332 mg, 1.93 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 실온에서 아르곤 분위기 하에 교반한 다음, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하였다. 용액을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 오일(24.00 g, 99%)로 수득하였다. MS(ESI): 521, 523 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0909] 다음 중간체는 중간체 35B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0910]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
35B-1		tert-부틸((6-(3-요오도페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)옥시)디메틸실란	569 $[M+Na]^+$

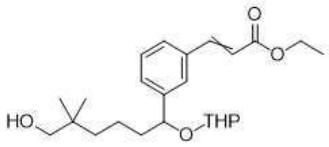
[0911] **중간체 36: 에틸 3-[3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-테트라하이드로피란-2-일옥시-헥실)페닐]프로파노에이트**

[0912] 

[0913] 에탄올(40 mL) 중 에틸 3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)아크릴레이트(중간체 36A, 4.00 g, 9.89 mmol)의 교반된 용액에 Raney 니켈(0.5 g)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 수소 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물(8.00 g, 89 %)을 수득하였다. MS(ESI): 429 *m/z* $[M+H]^+$.

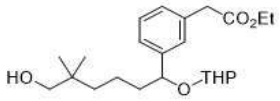
[0914] **중간체 36A: 에틸 3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)아크릴레이**

트

[0915] 

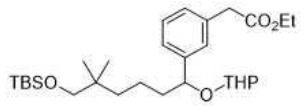
[0916] *N,N*-디메틸포름아미드(300 mL) 중 6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-테트라하이드로피란-2-일옥시-헥산-1-올(중간체 35, 15.00 g, 38.9 mmol), 에틸 아크릴레이트(7.79 g, 77.9 mmol) 및 트리에틸아민(27.1 mL, 195 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 트리(o-톨릴)포스핀(4.74 g, 15.6 mmol)을 첨가한 후, 팔라듐(II) 아세테이트(1.31 g, 5.84 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(3 x 200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(8.90 g, 50%)로 수득하였다. MS(ESI): 427 *m/z* $[M+H]^+$.

[0917] **중간체 37: 에틸 2-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)아세테이트**

[0918] 

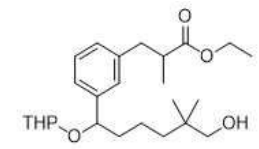
[0919] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 에틸 2-(3-(6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)아세테이트(중간체 37A, 3.50 g, 11.8 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(35.5 mL, 35.5 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS 분석으로 확인한 후, 반응물을 물(100 mL)로 급랭시킨 다음, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(150 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(3.50 g, 75%)로 수득하였다. MS(ESI): 415 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0920] **중간체 37A: 에틸 2-(3-(6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)아세테이트**

[0921] 

[0922] 메시틸렌(120 mL) 중 ((6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)옥시)(tert-부틸)디메틸실란(중간체 35B)(10.00 g, 20.0 mmol)의 교반된 용액에 에틸 칼륨 말로네이트(5.11 g, 30 mmol), 알릴팔라듐(II) 클로라이드 이량체(146 mg, 0.4 mmol), (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(748 mg, 1.2 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(245 mg, 2.0 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS 분석으로 확인한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(6.00 g, 59%)로 수득하였다. MS(ESI): 529 *m/z* $[M+H]^+$.

[0923] **중간체 38: 에틸 3-[3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-테트라하이드로피란-2-일옥시-헥실)페닐]-2-메틸- 프로파노에이트**

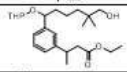
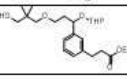
[0924] 

[0925] 에탄올(300 mL) 중 에틸 3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 38A, 31.50 g, 75.3 mmol)의 교반된 용액에 Raney 니켈(1 g)을 첨가하였다. 반응물

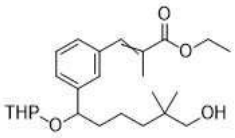
을 수소 하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에탄올(300 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 조질 표제 화합물을 오일(30.00 g, 94.8%)로 수득하였다. MS(ESI): 443 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0926] 다음 중간체는 중간체 38에 대해 기재된 절차, 및/또는 38A에 대한 절차에 기반하여 제조하였다.

[0927]

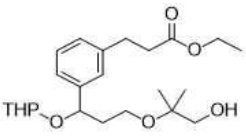
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
38-1		에틸 3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)부타노에이트	443 $[M+Na]^+$
38-2		에틸 3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트	445 $[M+Na]^+$

[0928] **중간체 38A: 에틸 3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸아크릴레이트**

[0929] 

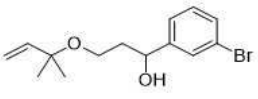
[0930] *N,N*-디메틸포름아미드(500 mL) 중 6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥산-1-올(중간체 35, 40 g, 104 mmol), 에틸 메타크릴레이트(23.7 g, 208 mmol) 및 트리에틸아민(43.4 mL, 311 mmol)의 교반된 용액에 트리(o-톨릴)포스핀(9.48 g, 31.1 mmol)을 첨가한 후, 팔라듐(II) 아세테이트(2.33 g, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징하고 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(31.50 g, 73%)로 수득하였다. MS(ESI): 441 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0931] **중간체 39: 에틸 3-(3-(3-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트**

[0932] 

[0933] 에탄올(150 mL) 중 에틸 (E)-3-(3-(3-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)아크릴레이트(중간체 39E, 9.10 g, 22.4 mmol)의 교반된 용액에 Raney 니켈(2.0 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에탄올(100 mL)로 세척하였다. 그런 다음 여과액을 농축하여 표제 화합물을 오일(8.2 0g, 92 %)로 수득하였다. MS(ESI): 431 *m/z* $[M+Na]^+$.

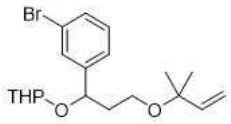
[0934] **중간체 39A: 1-(3-브로모페닐)-3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로판-1-올**

[0935] 

[0936] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 1-브로모-3-요오도-벤젠(6.50 g, 23.0 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 이소프로필 마그네슘 클로라이드-리튬 클로라이드 착체(THF 중 1.3M, 17.7 mL, 23 mmol)를 적가하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로파날(중간체 31, 3.27 g, 23 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 급랭시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)에 용해시키고, 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이

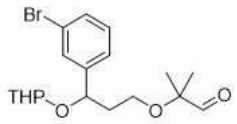
트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(3.90 g, 57%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54(s, 1H), 7.37(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19(t, *J* = 8.0 Hz,1H), 5.82(dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 5.15(dd, *J* = 14.2, 3.2 Hz, 2H), 4.89-4.86(m, 1H), 4.24(d, *J* = 2.8Hz, 1H), 3.53(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.92(q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.3(d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm.

[0937] **중간체 39B: 2-(1-(3-브로모페닐)-3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로폭시)테트라하이드로-2H-피란**

[0938] 

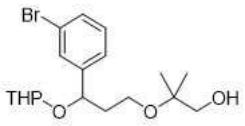
[0939] 디클로로메탄(300 mL) 중 1-(3-브로모페닐)-3-(1,1-디메틸알릴옥시)프로판-1-올(중간체 39A, 21.00 g, 70.2 mmol)의 교반된 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(8 mL, 87.7 mmol) 및 p-톨루엔술폰산(483 mg, 2.81 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(300 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(21.00 g, 78.1%)로 수득하였다. MS(ESI): 405, 407 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0940] **중간체 39C: 2-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2-메틸프로파날**

[0941] 

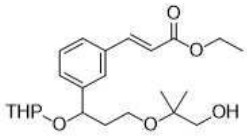
[0942] 테트라하이드로푸란(400 mL) 및 물(200 mL) 중 2-(1-(3-브로모페닐)-3-((2-메틸부트-3-엔-2-일)옥시)프로폭시)테트라하이드로-2H-피란(중간체 39B)(20.00 g, 52.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 칼륨 오스메이트(VI) 디하이드레이트(961 mg, 2.61 mmol) 및 2,6-루티딘(6.08 mL, 5.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 나트륨 페리오데이트(55.8 g, 261.0 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(13.00 g, 64.7%)로 수득하였다. MS(ESI): 407, 409 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0943] **중간체 39D: 2-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2-메틸프로판-1-올**

[0944] 

[0945] 메탄올(150 mL) 중 2-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2-메틸프로파날(중간체 39C, 13.00 g, 33.7 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(1.28 g, 33.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(200 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 오일(12.00 g, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 409, 411 *m/z* $[M+Na]^+$.

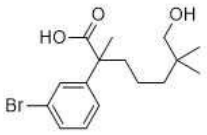
[0946] **중간체 39E: 에틸 (E)-3-(3-(3-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)아크릴레이트**



[0947]

[0948] *N,N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중 2-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2-메틸프로판-1-올(중간체 39D, 12.00 g, 31.0 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아크릴레이트(10.1 mL, 92.9 mmol), 트리에틸아민(13.0 mL, 92.9 mmol), 트리(o-톨릴)포스핀(2.83 g, 9.29 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(696 mg, 3.1 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징하고 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(9.10 g, 72%)로 수득하였다. MS(ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$.

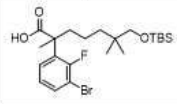
[0949] **중간체 40: 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[0950]

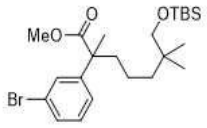
[0951] 3:1 테트라하이드로푸란/메탄올(320 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 40B, 10.0 g, 28.0 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(84 mL, 84 mmol)의 1.0 M 수용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반한 다음 LCMS로 분석하여 완료된 것으로 확인하였다. 1.0 M 염산을 첨가하여 산성화한 후(리트머스 시험지에 의해 대략 pH 4), 혼합물을 에틸 아세테이트(1 x 300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 무색 오일(8.80 g, 92%)로 수득하였다. MS(ESI): 365 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0952] 다음 중간체는 중간체 40, 및/또는 중간체 40A 및 40B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
40-1		2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵탄산	475, 477 *m/z* $[M+H]^+$; RT: 3.03분 (LC-MS 방법 39)

[0953]

[0954] **중간체 40A: 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸펜타노에이트**



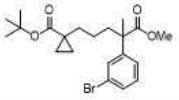
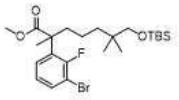
[0955]

[0956] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(10.0 g, 41.1 mmol)의 교반되고 냉각된(-65℃) 용액에 테트라하이드로푸란/헵탄/에틸벤젠(24.7 mL, 49.4 mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드의 2.0 M 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -65℃에서 1시간 동안 유지한 후 20분에 걸쳐 *tert*-부틸((5-요오도-2,2-디메틸펜틸)옥시)디메틸실란(중간체 29C-1, 17.6 g, 49.4 mmol)을 적가하였다. 그런 다음 반응물을 실온으로 가온시키고 추가 2시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 암모늄 클로라이드 수용액(100 mL)을 천천히 첨가하여 반응물을 급랭시켰다. 이상 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 150 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 염수(1 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(13.3 g, 69%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.45(m, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.18(s, 2H), 2.03-1.78(m, 2H), 1.54(s, 3H), 1.27-1.09(m, 4H), 0.88(s, 9H), 0.78(s, 6H),

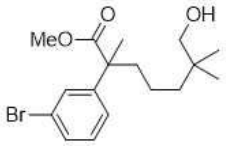
0.02(s, 6H) ppm.

[0957] 다음 중간체는 중간체 40A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0958]

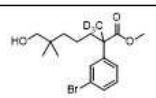
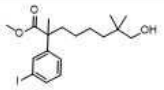
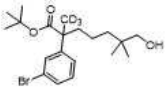
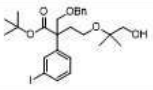
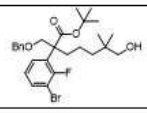
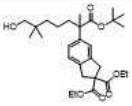
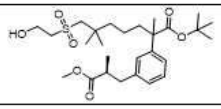
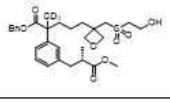
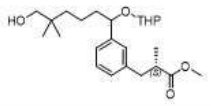
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
40A-1		tert-부틸 1-(4-(3-브로모페닐)-5-메톡시-4-메틸-5-옥소펜틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트	447, 449 *m/z* $[M+Na]^+$
40A-2		메틸 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	489, 491 *m/z* $[M+H]^+$; RT: 2.93분 (LC-MS 방법 38)

[0959] **중간체 40B: 메틸 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

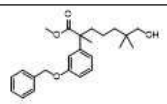
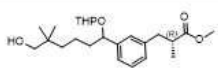
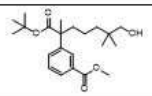
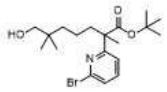
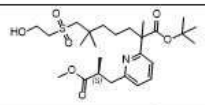
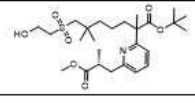
[0960] 

[0961] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸펜타노에이트(중간체 40A, 16.1 g, 34.1 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(102 mL, 102 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0 M 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반한 다음 농축하였다. 생성된 고무질 고체를 에틸 아세테이트(100 mL)와 염수(80 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 100 mL)과 합하고, 2.0 N 염산(1 x 150 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(220 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(11.2 g, 92%)로 수득하였다. MS(ESI): 339 *m/z* $[M-OH^-]^+$.

[0962] 다음 중간체는 중간체 40B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

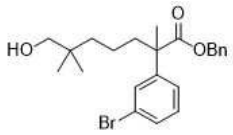
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
40B-1		메틸 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵타노에이트	384, 382 $[M+Na]^+$
40B-2		메틸 8-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,7,7-트리메틸옥타노에이트	441 $[M+Na]^+$
40B-3		tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵타노에이트	424, 426 $[M+Na]^+$
40B-4		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-요오도페닐)부타노에이트	577 $[M+Na]^+$
40B-5		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸헵타노에이트	545, 547 $[M+Na]^+$
40B-6		디에틸 5-(1-(tert-부톡시)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트	527 $[M+Na]^+$
40B-7		tert-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	535 $[M+Na]^+$
40B-8		벤질 5-(3-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-(메틸-d3)펜타노에이트	564
40B-9		메틸 (2S)-3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	429(부분입체이성질체의 혼합물)

[0963]

40B-10		메틸 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	407 $[M+Na]^+$
40B-11		메틸 (2R)-3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	429 $[M+Na]^+$
40B-12		메틸 3-(1-(tert-부톡시)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)벤조에이트	396 $[M+H_2O]^+$
40B-13		tert-부틸 2-(6-브로모피리딘-2-일)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	400, 402
40B-14		tert-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(6-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	514
40B-15		tert-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(6-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	514

[0964]

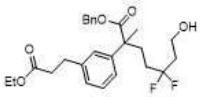
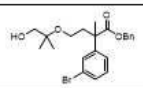
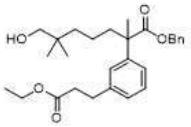
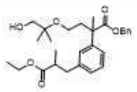
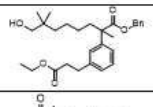
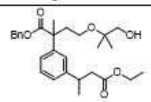
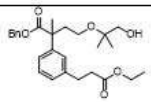
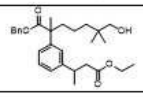
[0965] **중간체 41: 벤질 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



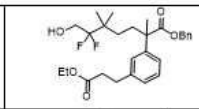
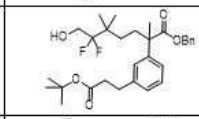
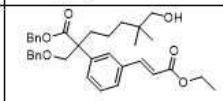
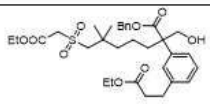
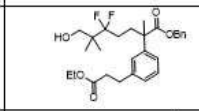
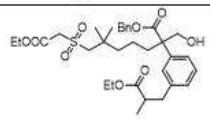
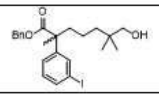
[0966]

[0967] 아세톤(300 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 40, 20.0 g, 58.3 mmol)의 교반된 용액에 벤질 브로마이드(8.30 mL, 11.9 g, 69.9 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(16.1 g, 116 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 70℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 200 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(22.0 g, 87%)로 수득하였다. MS(ESI): 455, 457 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0968] 다음 중간체는 중간체 41에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

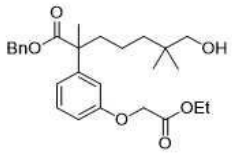
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
41-1		벤질 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디플루오로-7-하이드록시-2-메틸헵타노에이트	485 $[M+Na]^+$.
41-2		벤질 2-(3-브로모페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트	457, 459 $[M+Na]^+$.
41-3		벤질 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27(m, 3H), 7.23-7.20(m, 3H), 7.13-7.05(m, 3 H), 5.12(q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.14-4.09(m, 2H), 3.22(d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.89(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.55(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.01(s, 2 H), 1.54(s, 3 H), 1.27-1.19(m, 7 H), 0.70(s, 6H) ppm.
41-4		벤질 2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트	471
41-5		벤질 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-8-하이드록시-2,7,7-트리메틸옥타노에이트	469
41-6		벤질 2-(3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트	493 $[M+Na]^+$.
41-7		벤질 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트	457
41-8		벤질 2-(3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	469

[0969]

41-9		벤질 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디플루오로-7-하이드록시-2,5,5-트리메틸헵타노에이트	513 [M+Na]$^+$
41-10		벤질 2-(3-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디플루오로-7-하이드록시-2,5,5-트리메틸헵타노에이트	541 [M+Na]$^+$
41-11		벤질 (E)-2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸헵타노에이트	559
41-12		벤질 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸헵타노에이트	627 [M+Na]$^+$
41-13		벤질 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디플루오로-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	513 [M+Na]$^+$
41-14		벤질 2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸헵타노에이트	641 [M+Na]$^+$
41-15		벤질 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트의 거울상이성질체 1	503 [M+Na]$^+$ 98% ee

[0970]

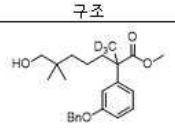
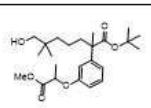
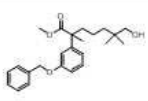
[0971] **중간체 42: 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[0972]

[0973] *N*,*N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중 조질 벤질 7-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 42C, 16.0 g, 43.2 mmol)의 교반된 용액에 에틸 브로모아세테이트(9.6 mL, 14 g, 87 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(14.9 g, 108 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반한 다음 에틸 아세테이트(500 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 500 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일(15.0 g, 76%)로 수득하였다. MS(ESI): 479 *m/z* [M+Na]$^+$.

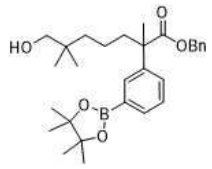
[0974] 다음 중간체는 중간체 42, 및/또는 중간체 42A-B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
42-1		메틸 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵타노에이트	410
42-2		tert-부틸 7-하이드록시-2-(3-((1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)옥시)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	445.3 [M+Na]$^+$
42-3		메틸 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	407 [M+Na]$^+$

[0975]

[0976] **중간체 42A: 벤질 7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)헵타**

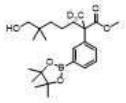
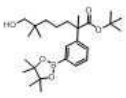
노에이트

[0977] 

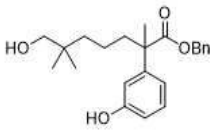
[0978] 1,4-디옥산(200 mL) 중 벤질 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 41, 20.0 g, 46.1 mmol)의 교반된 용액에 비스(피나콜라토)디보론(17.6 g, 69.3 mol), 칼륨 아세테이트(11.3 g, 115 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착체(3.77 g, 4.62 mmol)를 첨가하였다. 아르곤으로 15분 동안 퍼징한 후, 혼합물을 밤새 85℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(500 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 500 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(21.1 g, 95%)로 수득하였다. MS(ESI): 503 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0979] 다음 중간체는 중간체 42A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0980]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
42A-1		메틸 7-하이드록시-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)헵타노에이트	430 *m/z* $[M+Na]^+$
42A-2		tert-부틸 7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)헵타노에이트	469.3 $[M+Na]^+$

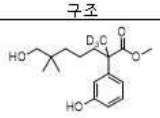
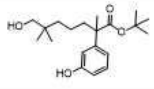
[0981] **중간체 42B: 벤질 7-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[0982] 

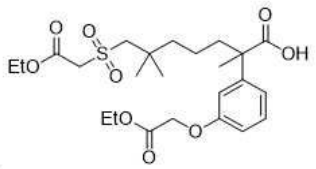
[0983] 2:1 테트라하이드로푸란/물(600 mL) 중 벤질 7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)헵타노에이트(중간체 42A, 21.0 g, 43.7 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 퍼보레이트 테트라하이드레이트(20.2 g, 131 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(300 mL)와 물(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 300 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 점성 오일(16.0 g, 99%)로 수득하였다. MS(ESI): 393 *m/z* $[M+Na]^+$.

[0984] 다음 중간체는 중간체 42B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[0985]

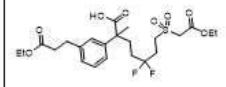
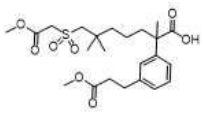
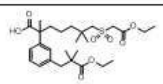
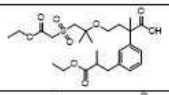
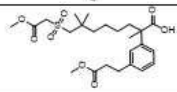
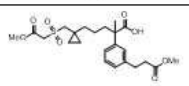
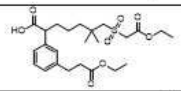
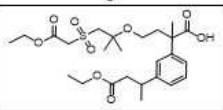
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
42B-1		메틸 7-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵타노에이트	298
42B-2		tert-부틸 7-하이드록시-2-(3-하이드록시페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	359.2 $[M+Na]^+$

[0986] **중간체 43: 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**

[0987] 

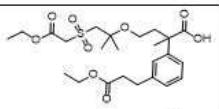
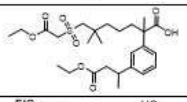
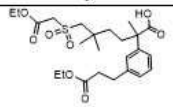
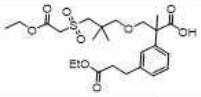
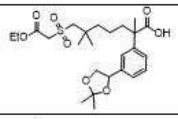
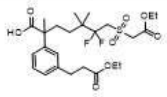
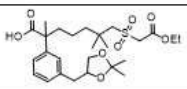
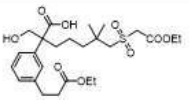
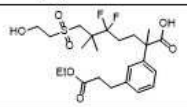
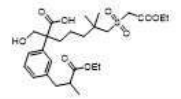
[0988] 메탄올(50 mL) 중 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 43C, 5.28 g, 8.94 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(1.00 g)의 교반된 현탁액을 진공과 질소 분위기 사이에서 3 회 순환시켰다. 최종 배기 후, 반응 용기를 수소(풍선을 통해)로 다시 채웠다. 반응을 2시간 동안 진행시킨 후 수소를 배기하고 용기를 개방하여 환기시켰다. 촉매를 셀라이트의 패트를 통해 흡입 여과하여 제거한 후, 이를 추가 메탄올(총, 150 mL)로 헹궜다. 합한 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 옅은 호박색 오일(3.98 g, 89%)로 수득하였다. MS(ESI): 523 *m/z* $[M+Na]^+$.

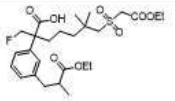
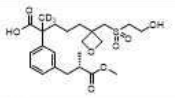
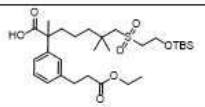
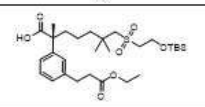
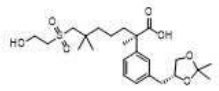
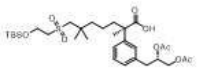
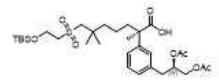
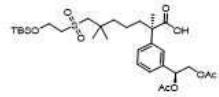
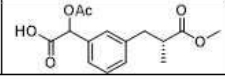
[0989] 다음 중간체는 중간체 43, 및/또는 중간체 43A 내지 43C에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
43-1		7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵탄산	507
43-2		7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29(s, 1H), 7.25-7.07(m, 4H), 4.05-4.00(m, 2H), 3.69(s, 3 H), 3.57(s, 3H), 3.26(s, 2 H), 2.84(t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.60(t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.98(s, 3 H), 1.90-1.47(m, 2H), 1.44-1.40(m, 4H), 1.06(s, 6H) ppm.
43-3		2-(3-(3-에톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	549(M+Na)$^+$
43-4		2-(3-브로모페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부탄산	537
43-5		8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,7,7-트리메틸옥탄산	507 [M+Na]$^+$
43-6		5-(1-(((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)-2-메틸펜탄산	469
43-7		7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸헵탄산	507 [M+Na]$^+$
43-8		4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-2-메틸부탄산	537 [M+Na]$^+$

[0990]

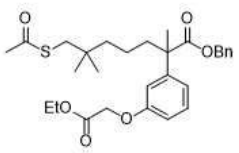
[0991]

43-9		4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2-메틸부탄산	523 [M+Na]+
43-10		7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	535 [M+Na]+
43-11		6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,5,5-트리메틸헥산산	507 [M+Na]+
43-12		3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2-메틸프로판산	523 [M+Na]+
43-13		2-(3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	521 [M+Na]+
43-14		7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디플루오로-2,5,5-트리메틸헵탄산	535
43-15		2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	535 [M+Na]+
43-16		7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸헵탄산	537 [M+Na]+
43-17		2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디플루오로-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	515 [M+Na]+
43-18		2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸헵탄산	551 [M+Na]+

43-19		2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(플루오로메틸)-6,6-디메틸헵탄산	531
43-20		5-(3-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-(메틸-d3)펜탄산	474
43-21		7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	593 [M+Na]$^+$
43-22		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	593 [M+Na]$^+$
43-23		(R)-2-(3-(((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(1,3-디옥솔란에서 ~7:3 R:S 혼합물)	493 [M+Na]$^+$; RT: 1.65분 (LC-MS 방법 003)
43-24		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-2,3-디아세톡시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(디올 위치에서 ~7:3 S:R 혼합물)	651 [M+Na]$^+$; RT: 2.03분 (LC-MS 방법 004)
43-25		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-2,3-디아세톡시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(디올 위치에서 ~7:3 R:S 혼합물)	651 [M+Na]$^+$; RT: 2.03분 (LC-MS 방법 004)
43-26		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-1,2-디아세톡시에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	637 [M+Na]$^+$; RT: 2.03분 (LC-MS 방법 003)
43-27		2-아세톡시-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)아세트산	317 [M+Na]$^+$; RT: 1.74분 (LC-MS 방법 003)

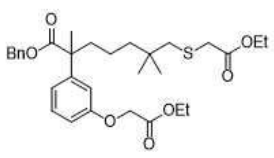
[0992]

[0993] **중간체 43A: 벤질 7-(아세틸티오)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[0994] 

[0995] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 트리페닐포스핀(13.8 g, 52.6 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(10.3 mL, 10.6 g, 52.3 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 백색 고체 형성이 관찰될 때까지 0℃에서 유지하였다. 이 시간에, 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 42, 7.99 g, 17.5 mmol) 및 티오아세트산(3.76 mL, 4.00 g, 52.6 mmol)의 이전에 제조한 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고 추가 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 점성의 옅은 호박색 오일(7.82 g, 87%)로 수득하였다. MS(ESI): 537 *m/z* $[M+Na]^+$.

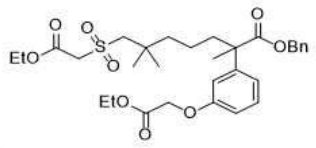
[0996] **중간체 43B: 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[0997] 

[0998] 에탄올(150 mL) 중 벤질 7-(아세틸티오)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간

체 43A, 8.19 g, 15.9 mmol)의 교반된 용액에 에틸 브로모아세테이트(2.3 mL, 3.5 g, 21 mmol)를 첨가한 후 고체 나트륨 에톡사이드(1.63 g, 24.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 200 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 호박색 오일(6.69 g, 75%)로 수득하였다. MS(ESI): 581 *m/z* $[M+Na]^+$.

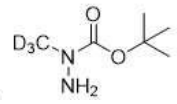
[0999] **중간체 43C: 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1000]

[1001] 메탄올(500 mL) 중 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 43B, 5.98 g, 10.7 mmol)의 교반된 용액에 30% 과산화수소 수용액(60 mL)에 용해시킨 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(6.61 g, 5.35 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(500 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 500 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 포말 검(5.28 g, 84%)으로 수득하였다. MS(ESI): 613 *m/z* $[M+Na]^+$.

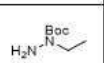
[1002] **중간체 44: *tert*-부틸 1-(메틸-d_3)하이드라진-1-카르복실레이트**



[1003]

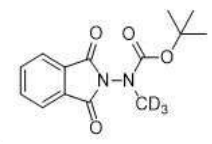
[1004] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 *tert*-부틸 (1,3-디옥소이소인돌린-2-일)(메틸-d_3)카르바메이트(20.0 g, 71.6 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 모노하이드레이트(10.4 mL, 10.7 g, 214 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시켰다. 이 시간 동안, 백색 침전물이 혼합물(아마도, 프탈이미드 절단에 의해 생성된 2,3-디하이드로프탈라진-1,4-디온 부산물)에 축적되었다. 이 고체를 여과하고 추가 테트라하이드로푸란(3 x 20 mL)으로 헹궜다. 합한 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 무색 오일(9.71 g, 91%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.50(s, 2H), 1.40(s, 9H) ppm.

[1005] 다음 중간체는 중간체 44, 및/또는 중간체 44A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
44-1		tert-부틸 1-에틸하이드라진-1-카르복실레이트	^{1}H NMR(400 MHz, CD3OD) δ 4.39(s, 2H), 3.26(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.48(s, 9H), 1.02(t, *J*=6.8 Hz, 3H).

[1006]

[1007] **중간체 44A: *tert*-부틸 (1,3-디옥소이소인돌린-2-일)(메틸-d_3)카르바메이트**

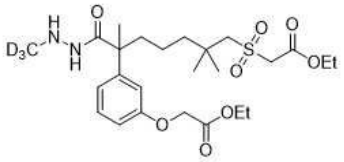


[1008]

[1009] 테트라하이드로푸란(800 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)카르바메이트(20.0 g, 76.3 mmol), 트리페닐포스핀(30.0 g, 114 mmol) 및 메탄올-d_4(4.63 mL, 4.11 g, 114 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(22.5 mL, 23.1 g, 114 mmol)를 한번에 첨가하였다. 첨가 후, 냉각 욕을 제거하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 진행시킨 다음 농축하였다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트로 마쇄하

고 생성된 현탁액을 여과하여 백색 고체(트리페닐포스핀 옥사이드)를 제거하였다. 고체를 추가 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 헹구고 합한 여과액을 조질 잔류물로 농축하였으며 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(330g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고체(20.0 g, 94%)로 수득하였다. MS(ESI): 302 *m/z* $[M+Na]^+$.

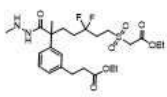
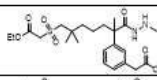
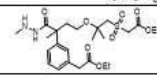
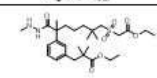
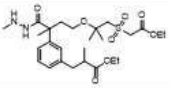
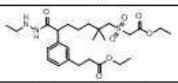
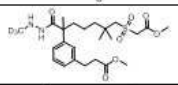
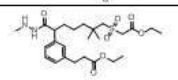
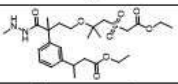
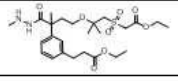
[1010] **중간체 45: 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트**

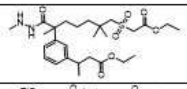
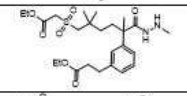
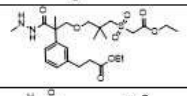
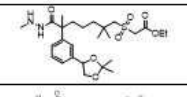
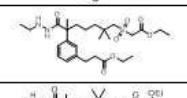
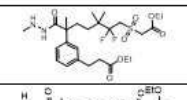
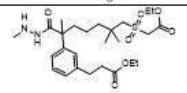
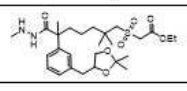
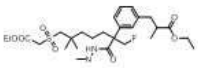
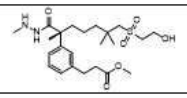
[1011] 

[1012] 디클로로메탄(50 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-(메틸-d_3)하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 45A, 3.39 g, 5.37 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(2.0 mL, 3.0 g, 26 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 후, 반응물을 LCMS로 분석하여 완료된 것으로 확인하였다. 희석한 나트륨 비카르보네이트 수용액을 염기성 pH를 달성할 때까지 혼합물에 천천히 첨가하였다. 유기 층을 제거하고 수성 상의 두번째 추출물(디클로로메탄, 1 x 50 mL)과 합하였다. 용액을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 검(2.50 g, 88%)으로 수득하였다. MS(ESI): 532 *m/z* $[M+H]^+$.

[1013] 다음 중간체는 중간체 45, 및/또는 중간체 45A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

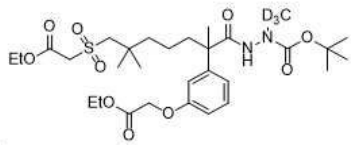
[1014]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
45-1		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	535
45-2		에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트	513
45-3		2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부탄산	515
45-4		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트	555
45-5		에틸 3-(3-(4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	543
45-6		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(2-에틸하이드라진일)-6,6-디메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	549 $[M+Na]^+$
45-7		메틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-(메틸-d3)하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	502
45-8		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	513
45-9		에틸 3-(3-(4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)부타노에이트	543
45-10		에틸 3-(3-(4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)프로파노에이트	529

45-11		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)부타노에이트	541
45-12		에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헥산-2-일)페닐)프로파노에이트	513
45-13		에틸 3-(3-(3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소프로판-2-일)페닐)프로파노에이트	529
45-14		에틸 2-((6-(3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트	527
45-15		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(2-에틸하이드라진일)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	563 [M+Na]$^+$
45-16		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디플루오로-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	563
45-17		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	527
45-18		에틸 2-((6-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트	541
45-19		에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(플루오로메틸)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	559
45-20		메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	471

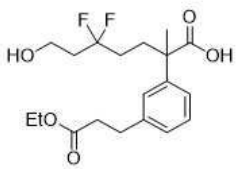
[1015]

[1016] **중간체 45A: *tert*-부틸 2-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-(메틸-d_3)하이드라진-1-카르복실레이트**

[1017] 

[1018] 아세토니트릴(100 mL) 중 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 43, 4.00 g, 7.99 mmol)의 교반된 용액에 조질 *tert*-부틸 1-(메틸-d_3)하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 44, 1.43 g, 9.58 mmol), 1-메틸이미다졸(2.23 mL, 2.30 g, 28.0 mmol) 및 클로로-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(2.24 g, 7.98 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 100 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 포말 검(3.39 g, 67%)으로 수득하였다. MS(ESI): 654 *m/z* $[M+Na]^+$.

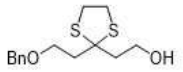
[1019] **중간체 46: 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디플루오로-7-하이드록시-2-메틸헵탄산**

[1020] 

[1021] 에탄올(60 mL) 중 7-(벤질옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵탄산(중간체 46F, 2.99 g, 6.49 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(0.600 g)의 교반된 현탁액을 진공과 질소 분위기 사이에서 3 회 순환시켰다. 최종 배기 후, 반응 용기를 수소(풍선을 통해)로 다시 채웠다. 반응을 밤새 진행시킨 후

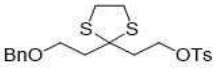
수소를 배기하고 용기를 개방하여 환기시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 흡입 여과하여 제거한 후, 추가 에탄올(2 x 30 mL)로 헹궜다. 합한 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 밝은 황색 고체(2.20 g, 91%)로 수득하였다. MS(ESI): 395 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1022] **중간체 46A: 2-(2-(2-(벤질옥시)에틸)-1,3-디티올란-2-일)에탄-1-올**

[1023] 

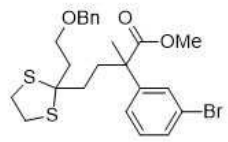
[1024] *N,N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중 1,3-디티올라노-2,2-디에탄올(Tsotinis, A. 등 *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6436; 19.4 g, 99.8 mmol)의 교반된 용액에 미네랄 오일(4.39 g, 110 mmol) 중 나트륨 하이드라이드의 60% 분산액을 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 포말성 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반한 후 벤질 브로마이드(13.1 mL, 18.8 g, 110 mmol)로 처리하였다. 반응물을 방치하여 밤새 교반한 다음 물(300 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 100 mL)과 합하고, 염수(1 x 100 mL)로 세척하고 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용액을 농축하여 조질 생성물을 수득하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 10-20% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 무색 검(21.97 g, 77%)으로 수득하였다. MS(ESI): 285 *m/z* $[M+H]^+$.

[1025] **중간체 46B: 2-(2-(2-(벤질옥시)에틸)-1,3-디티올란-2-일)에틸 4-메틸벤젠술포네이트**

[1026] 

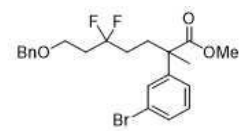
[1027] 피리딘(100 mL) 중 2-(2-(2-(벤질옥시)에틸)-1,3-디티올란-2-일)에탄-1-올(중간체 46A, 21.97 g, 77.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 *p*-톨루엔술포닐 클로라이드(17.7 g, 92.8 mmol)를 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 추가 2시간 동안 교반한 후 물(300 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 100 mL)과 합하고, 염수(1 x 100 mL)로 세척하고 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용액을 농축하고, 생성된 조질 생성물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 표제 화합물을 옅은 호박색 고체(19.0 g, 77%)로 수득하였다. MS(ESI): 439 *m/z* $[M+H]^+$.

[1028] **중간체 46C: 메틸 4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)사이클로펜틸)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트**

[1029] 

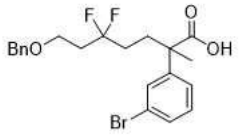
[1030] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(10.5 g, 43.2 mmol) 및 2-(2-(2-(벤질옥시)에틸)-1,3-디티올란-2-일)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(중간체 46B, 19.0 g, 43.3 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 테트라하이드로푸란(32.4 mL, 64.8 mmol) 중 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 2.0 M 용액을 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 암모늄 클로라이드 수용액(300 mL)으로 희석하였다. 이상 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 염수(1 x 150 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 호박색 검(13.0 g, 59%)으로 수득하였다. MS(ESI): 509 *m/z* $[M+H]^+$.

[1031] **중간체 46D: 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵타노에이트**

[1032] 

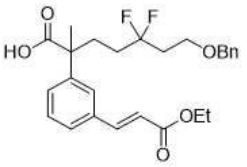
[1033] 1 L 폴리에틸렌 병에 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인(18.2 g, 63.7 mmol), 디클로로메탄(200 mL) 및 교반 막대를 넣었다. 현탁액을 격렬하게 교반하고 0℃로 냉각시켰다. 연달아, 피리듐 폴리(수소 플루오라이드)(70 wt% 수소 플루오라이드; 13.3 mL, 10.2 g 수소 플루오라이드, 512 mmol) 및 디클로로메탄(50 mL) 중 미리 만든 메틸 4-(1-(2-(벤질옥시)에틸)사이클로펜틸)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 46C, 13.0 g, 25.5 mmol) 용액을 첨가하였다. 적색 혼합물을 0℃에서 30분 동안 유지한 후 헥산(300 mL)으로 희석하고 염기성 알루미나(200 g)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 5분 동안 교반한 다음 흡입 여과하였다. 알루미나를 디클로로메탄(총, ~250 mL)으로 헹구고 합한 여과액을 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 호박색 고체(4.41 g, 38 %)로 수득하였다. MS(ESI): 477, 479 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1034] **중간체 46E: 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵탄산**

[1035] 

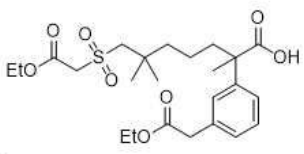
[1036] 5:1 메탄올/물(60 mL) 중 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵타노에이트(중간체 46D, 4.39 g, 9.64 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.60 g, 38.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 교반된 용액을 물(20 mL)로 희석하고 산성 pH를 달성할 때까지(리트머스 시험지에 의해 5-6) 1.0 N 염산으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 물(1 x 150 mL) 및 염수(1 x 150 mL)로 세척하였다. 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여, 조질 잔류물을 제공하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 표제 화합물을 황갈색 고체(3.70 g, 87%)로 수득하였다. MS(ESI): 463, 465 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1037] **중간체 46F: 7-(벤질옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵탄산**

[1038] 

[1039] 마이크로파 반응 용기에 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2-메틸헵탄산(중간체 46E, 3.50 g, 7.93 mmol), 1-메틸-2-피롤리디논(15 mL), 에틸 아크릴레이트(2.6 mL, 2.4 g, 24 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.365 g, 1.63 mmol), 트리(o-톨릴)포스핀(1.68 g, 5.52 mmol) 및 트리에틸아민(5.5 mL, 4.0 g, 39 mmol)을 넣었다. 교반된 혼합물을 대략 10분 동안 질소로 퍼징한 후 용기를 밀봉하고 마이크로파 반응기에서 2시간 동안 130℃에서 가열하였다. 이 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 흡입 여과하였다. 수집된 고체를 에틸 아세테이트(총, ~100 mL)로 헹구고 합한 여과액을 물(4 x 50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 세척하였다. 그런 다음 유기 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(2.99 g, 82%)로 수득하였다. MS(ESI): 461 *m/z* $[M+H]^+$.

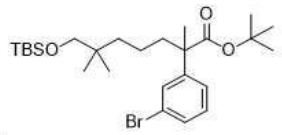
[1040] **중간체 47: 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸헵탄산**

[1041] 

[1042] 디클로로메탄(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 47F, 3.01 g, 5.57 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(10.0 mL, 14.9

g, 13.1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응물을 농축하고 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 직접 적용하였다. 표제 화합물을 무색 검(2.31 g, 86%)으로 수득하였다. MS(ESI): 507 *m/z* $[M+Na]^+$.

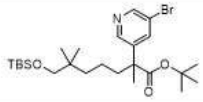
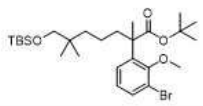
[1043] **중간체 47A: *tert*-부틸 2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1044] 

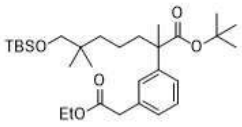
[1045] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(중간체 15, 30.8 g, 108 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 테트라하이드로푸란/헵탄/에틸벤젠(92.6 mL, 185 mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드의 2.0 M 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 유지한 다음 *tert*-부틸((5-요오도-2,2-디메틸펜틸)옥시)디메틸실란(중간체 29C-1, 42.5 g, 119 mmol)으로 15분에 걸쳐 적가 처리하였다. 냉각욕을 제거하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 암모늄 클로라이드 수용액(50 mL)을 천천히 첨가하여 반응물을 급랭시킨 후, 혼합물을 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 염수(200 mL)와 에틸 아세테이트(300 mL) 사이에 분배하고 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 300 mL)과 합하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 거의 무색 오일(50.1 g, 90%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43(s, 1H), 7.37(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.21(m, 2H), 3.23(d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.82 -1.74(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.27-1.17(m, 4H), 0.88(s, 9H), 0.80(d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 0.02-0.00(m, 6H) ppm.

[1046] 다음 중간체는 중간체 47A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1047]

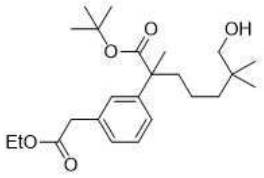
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
47A-1		tert-부틸 2-(5-브로모피리딘-3-일)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	MS: 514, 516; RT: 3.18분 (LCMS 방법 034)
47A-2		tert-부틸 2-(3-브로모-2-메톡시페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	MS: 565, 567 $[M+Na]^+$; RT: 4.44분 (LC-MS 방법 50)

[1048] **중간체 47B: *tert*-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1049] 

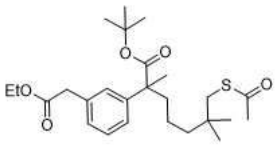
[1050] 메시틸렌(150 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 47A, 15.0 g, 29.2 mmol)의 교반된 용액에 에틸 칼륨 말로네이트(7.46 g, 43.8 mmol), 알릴팔라듐(II) 클로라이드 이량체(0.214 g, 0.585 mmol), *rac*-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(1.09 g, 1.75 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(0.357 g, 2.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤과 함께 15분 동안 살포한 다음 밤새 140℃에서 가열하였다. 이 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 건조 잔류물로 농축하고, 에틸 아세테이트(300 mL)와 물(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 300 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 끈끈한 고체(5.99 g, 39%)로 수득하였다. MS(ESI): 543 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1051] **중간체 47C: *tert*-부틸 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1052] 

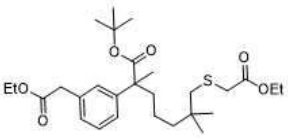
[1053] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 *tert*-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 47B, 5.99 g, 11.5 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(23.0 mL, 23.0 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0 M 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반한 다음 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 100 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 호박색 오일(3.30 g, 71%)로 수득하였다. MS(ESI): 429 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1054] **중간체 47D: *tert*-부틸 7-(아세틸티오)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸헵타노에이트**

[1055] 

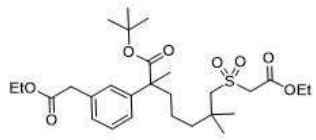
[1056] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 트리페닐포스핀(4.26 g, 16.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(3.20 mL, 3.29 g, 16.3 mmol)를 4-5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 유지하였다. 백색 침전물이 나타나면(대략 30분), 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 47C, 3.30 g, 8.12 mmol) 및 티오아세트산(1.16 mL, 1.24 g, 16.2 mmol)의 미리 만든 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0℃에서 추가 시간 동안 유지하고, 실온으로 가온시킨 다음 최종 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 건조 잔류물로 농축하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)에 직접 적용하였다. 표제 화합물을 점성 호박색 오일(3.71 g, 98%)로 수득하였다. MS(ESI): 487 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1057] **중간체 47E: *tert*-부틸 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2-메틸헵타노에이트**

[1058] 

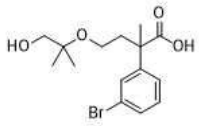
[1059] 에탄올(50 mL) 중 *tert*-부틸 7-(아세틸티오)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸헵타노에이트(중간체 47D, 3.71 g, 7.98 mmol)의 교반된 용액에 에틸 브로모아세테이트(1.15 mL, 1.73 g, 10.4 mmol)를 첨가한 후 고체 나트륨 에톡사이드(0.813 g, 11.9 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 100 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일(3.11 g, 77%)로 수득하였다. MS(ESI): 531 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1060] **중간체 47F: *tert*-부틸 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1061] 

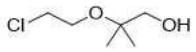
[1062] 메탄올(200 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2-메틸헵타노에이트(중간체 47E, I3.11 g, 6.11 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 30% 과산화수소 수용액(31 mL)에 용해시킨 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(6.20 g, 5.02 mmol)의 용액을 첨가하였다. 첨가 후, 냉각 욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 에틸 아세테이트(500 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 500 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 고무질 고체(3.01 g, 91%)로 수득하였다. MS(ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1063] **중간체 48: 2-(3-브로모페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부탄산**

[1064] 

[1065] 테트라하이드로푸란(250 mL) 및 메탄올(80 mL)의 혼합물 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트(중간체 48E, 50.0 g, 139 mmol)의 교반된 용액에 5.0 M 리튬 하이드록사이드 수용액(83.5 mL, 418 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 1.0 N 염산(~420 mL)을 첨가하여 산성화(pH 4) 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1 x 300 mL)로 추출하고 유기 층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 무색 검(43.0 g, 90%)으로 수득하였다. MS(ESI): 367, 369 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1066] **중간체 48A: 2-(2-클로로에톡시)-2-메틸프로판-1-올**

[1067] 

[1068] 2-클로로에탄올(335 mL, 402 g, 5.00 mol) 중 1,1-디메틸옥시란(73.9 mL, 60.0 g, 832 mmol)의 교반된 용액에 포스포텅스텐산 하이드레이트(9.66 g, 무수 분자량에 기반하여 3.35 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 45℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 농축하여 과도한 2-클로로에탄올을 제거하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 거의 무색 오일(51.0 g, 40%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69-3.58(m, 4H), 3.45(d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.10(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.20(s, 6H) ppm.

[1069] **중간체 48B: *tert*-부틸(2-(2-클로로에톡시)-2-메틸프로폭시)디메틸실란**

[1070] 

[1071] 디클로로메탄(1 L) 중 2-(2-클로로에톡시)-2-메틸프로판-1-올(중간체 48A, 51.0 g, 334 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(60.4 g, 401 mmol)를 첨가한 후 이미다졸(45.5 g, 668 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(61.0 g, 68%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 1.17(s, 6H), 0.90(s, 9H), 0.05(s, 6H) ppm.

[1072] **중간체 48C: *tert*-부틸(2-(2-요오도에톡시)-2-메틸프로폭시)디메틸실란**

[1073] 

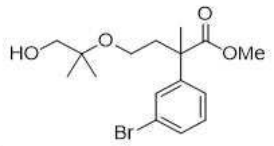
[1074] 아세톤(500 mL) 중 *tert*-부틸(2-(2-클로로에톡시)-2-메틸프로폭시)디메틸실란(중간체 48B, 22.0 g, 82.4 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드(37.1 g, 248 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 48시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 200 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 조질 생성물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 호박색 오일(25.0 g, 85%)로 수득하였다. MS(ESI): 381 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1075] **중간체 48D: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트**

[1076] 

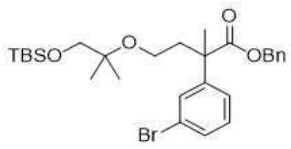
[1077] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(15 g, 61.7 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 것에 테트라하이드로푸란/헵탄/에틸벤젠(37.0 mL, 74.0 mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드의 2.0 M 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 유지한 후 *tert*-부틸(2-(2-요오도에톡시)-2-메틸프로폭시)디메틸실란(중간체 48C, 24.3 g, 67.8 mmol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온시키고 밤새 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고(천천히, 처음에) 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 생성된 고무질 고체 현탁물을 에틸 아세테이트(1 x 300 mL)로 추출하고 유기 층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 희미한 호박색 검(22.0 g, 75%)으로 수득하였다. MS(ESI): 495, 497 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1078] **중간체 48E: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트**

[1079] 

[1080] 테트라하이드로푸란(140 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트(중간체 48D, 22.0 g, 46.5 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(139 mL, 139 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0 M 용액을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 에틸 아세테이트(300 mL)와 물(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 300 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 포말 검(14.2 g, 85%)으로 수득하였다. MS(ESI): 359, 361 *m/z* $[M+H]^+$.

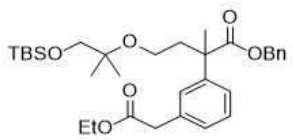
[1081] **중간체 49: 벤질 2-(3-브로모페닐)-4-((1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트**

[1082] 

[1083] 디클로로메탄(200 mL) 중 벤질 2-(3-브로모페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트(중간체 41-2, 9.60 g, 22.1 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(3.99 g, 26.5 mmol)를 첨가한 후 이미다졸(3.00 g, 44.1 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하고 염수(2 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 이 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르

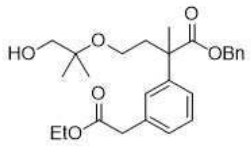
중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 검(11.4 g, 94%)으로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.27(m, 4H), 7.24-7.19(m, 3H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.43-3.29(m, 4H), 2.41-2.32(m, 1H), 2.17-2.08(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.05(s, 6H), 0.87(s, 9H), 0.01(s, 6H) ppm.

[1084] **중간체 50: 벤질 4-((1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸부타노에이트**

[1085] 

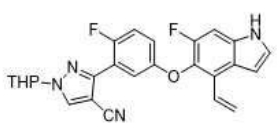
[1086] 메시틸렌(110 mL) 중 벤질 2-(3-브로모페닐)-4-((1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트(중간체 49, 11.1 g, 20.2 mmol)의 교반된 용액에 에틸 칼륨 말로네이트(5.11 g, 30.0 mmol), 알릴팔라듐(II) 클로라이드 이량체(0.146 g, 0.399 mmol), *rac*-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(0.750 g, 1.20 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(0.250 g, 2.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤과 함께 15분 동안 살포한 다음 밤새 140℃에서 가열하였다. 이 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 건조 잔류물로 농축하고, 에틸 아세테이트(300 mL)와 물(150 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 150 mL)으로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 호박색 고체(6.30 g, 56%)로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26(m, 3H), 7.26-7.14(m, 6H), 5.09(s, 2H), 4.14(q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.55(s, 2H), 3.47-3.30(m, 4H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.18-2.09(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.23(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.05(s, 6H), 0.87(s, 9H), 0.01(s, 6H) ppm.

[1087] **중간체 51: 벤질 2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-4-((1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸부타노에이트**

[1088] 

[1089] 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 벤질 4-((1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 50, 6.30 g, 11.3 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(22.6 mL, 22.6 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0M 용액을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(60 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 60 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 포말 검(4.01 g, 80%)으로 수득하였다. MS(ESI): 465 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1090] **중간체 52: 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴**

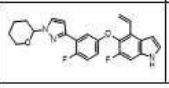
[1091] 

[1092] 1,4-디옥산(60 mL) 및 물(15 mL) 중 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)-4-비닐-1H-인돌(중간체 20, 5.8 g, 14.6 mmol)의 교반된 용액에 3-요오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 26, 5.75 g, 19.0 mmol), 세슘 카르보네이트(9.51 g, 29.2 mmol)

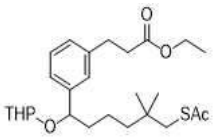
및 $PdCl_2$(dppf)(1.46 g, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 물(2 x 150 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(4.2 g, 64%)로 수득하였다. MS(ESI): 447 *m/z* $[M+H]^+$.

[1093] 다음 중간체는 중간체 52에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1094]

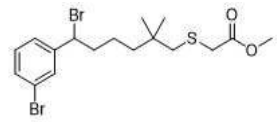
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
52-1		6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-비닐-1H-인돌	422

[1095] **중간체 53: 에틸 3-(3-(6-(아세틸티오)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트**

[1096] 

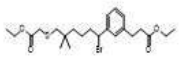
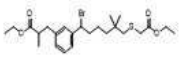
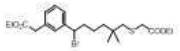
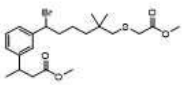
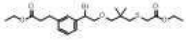
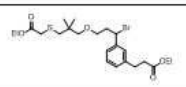
[1097] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 트리페닐포스핀(16.50 g, 62.7 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(12.3 mL, 62.7 mmol)를 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 백색 고체 형성이 관찰될 때까지 0℃에서 교반하였다. 테트라하이드로푸란 중 에틸 3-(3-(6-하이드록시-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(중간체 36, 8.50 g, 20.9 mmol) 및 티오아세트산(4.48 mL, 62.7 mmol)의 용액을 0℃에서 적가한 후 0℃에서 1시간 동안 교반하고 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(7.10 g, 73%)로 수득하였다. MS(ESI): 487 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1098] **중간체 54: 메틸 2-((6-브로모-6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트**

[1099] 

[1100] 디클로로메탄(150 mL) 중 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-하이드록시-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트(중간체 54D, 6.50 g, 16.7 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드(4.46 g, 25.0 mmol)를 첨가한 후, 트리페닐 포스핀(6.57 g, 25.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하였다. 용액을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(5.20 g, 69%)로 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54(s, 1H), 7.41(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.88(dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.74(d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 3.19(s, 2H), 2.57(s, 2H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.06(dt, *J* = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 1.46(td, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.36-1.26(m, 3H), 0.94(s, 6H) ppm.

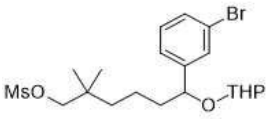
[1101] 다음 중간체는 중간체 54, 및/또는 중간체 54A-54D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$/^{1}H NMR
54-1		에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트	509, 511 [M+Na]$^+$.
54-2		에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.22(m, 2H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.10-7.06(m, 1H), 4.93(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.19(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17(s, 2H), 3.03-2.99(m, 1H), 2.74- 2.64(m, 2H), 2.57(s, 2H), 2.30-2.21(m, 1H), 2.12-2.02(m, 1H), 1.49-1.43(m, 1H), 1.36-1.27(m, 6H), 1.19(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93(s, 6H) ppm.
54-3		에틸 2-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)아세테이트	495, 497 [M+Na]$^+$
54-4		메틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-메톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)부타노에이트	473, 475
54-5		에틸 3-(3-(1-브로모-2-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)에틸)페닐)프로파노에이트	MS: 489, 491; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.23(m, 3H), 7.16-7.13(m, 1H), 5.03(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.19(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94(dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.85(dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.25(dd, *J* = 22.0, 8.8 Hz, 2H), 3.16(s, 2H), 2.95(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 262(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61(s, 2H), 1.29(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93(s, 3H), 0.92(s, 3H) ppm.
54-6		에틸 3-(3-(1-브로모-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)프로필)페닐)프로파노에이트	525, 527 [M+Na]$^+$

[1102]

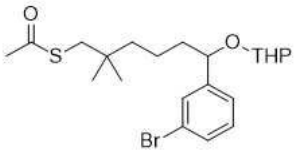
[1103]

[1104] **중간체 54A: 6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실 메탄술포네이트**

[1105] 

[1106] 디클로로메탄(150 mL) 중 6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-테트라하이드로피란-2-일옥시-헥산-1-올(중간체 35, 12.00 g, 31.1 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드(3.6 mL, 46.7 mmol) 및 트리에틸아민(13.0 mL, 93.4 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하였다. 용액을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(11.30 g, 78%)로 수득하였다. MS(ESI): 485, 487 *m/z* [M+Na]$^+$.

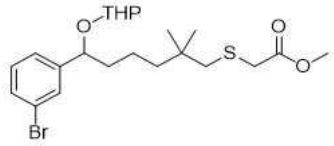
[1107] **중간체 54B: *S*-(6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실) 에탄티오에이트**



[1108]

[1109] *N,N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중 6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실 메탄술포네이트(중간체 54A, 11.30 g, 24.4 mmol)의 용액에 칼륨 티오아세테이트(13.90 g, 122.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 물로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(9.20 g, 85%)로 수득하였다. MS(ESI): 465, 467 *m/z* $[M+Na]^+$.

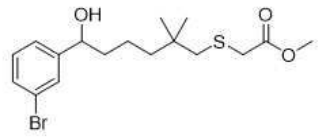
[1110] **중간체 54C: 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)티오)아세테이트**



[1111]

[1112] 메탄올(150 mL) 중 S-(6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실) 에탄티오에이트(중간체 54B, 9.2 g, 20.7 mmol)의 용액에 에틸 브로모아세테이트(4.5 mg, 27.0 mmol), 나트륨 메톡사이드(5.7 mL, 31.1 mmol, 메탄올 중 6 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 용액을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(8.80 g, 90%)로 수득하였다. MS(ESI): 495, 497 *m/z* $[M+H]^+$.

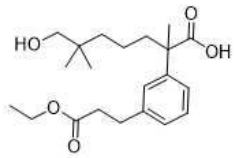
[1113] **중간체 54D: 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-하이드록시-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트**



[1114]

[1115] 메탄올(100 mL) 중 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)티오)아세테이트(중간체 54C, 8.80 g, 18.6 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(4.67 g, 18.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(6.50 g, 90%)로 수득하였다. MS(ESI): 411 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1116] **중간체 55: 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산**

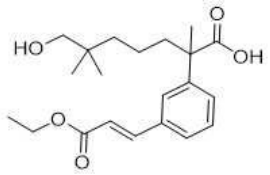


[1117]

[1118] 메탄올(100 mL) 중 (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 55A, 42.9 g, 0.12 mol, 1.0 eq.)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%)(8.5 g)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 수소 풍선 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표

제 화합물(39.3 g, 수율 91.2%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 365 *m/z* $[M+H]^+$.

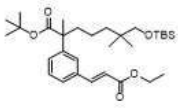
[1119] **중간체 55A: (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[1120]

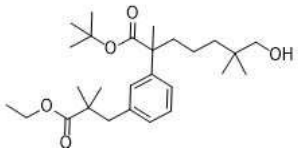
[1121] 디메틸 포름아미드(100 mL) 중 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(65 g, 0.17 mol, 1.0 eq. 중간체 17B), 트리에틸아민(50.6 g, 0.50 mol, 3.0 eq.)의 교반된 용액을 질소로 20분 동안 퍼징하였다. 에틸 아크릴레이트(50 g, 0.50 mol, 3.0 eq.), 트리-오르토-톨릴 포스핀(10.1 g, 33.3 mmol, 0.2 eq.) 및 팔라듐(II) 아세테이트(3.75 g, 16.7 mmol, 0.1 eq.)를 채웠다. 혼합물을 질소로 추가 10분 동안 퍼징한 다음, 120℃에서 밤새 질소 하에 교반하였다. 반응물을 냉각하고, 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(4 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 플래시 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)으로 정제하여 표제 화합물(42.9 g, 수율 71.1%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 363 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.95분 (LC-MS 방법 B). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$-d) 7.42(d, J=16.0 Hz, 1 H), 7.51(s, 1 H), 7.44-7.33(m, 3 H), 6.44(d, J=16.0 Hz, 1 H), 4.29-4.24(m, 2 H), 3.27(s, 2 H), 2.20-1.85(m, 2 H), 1.59(s,3 H), 1.59-1.29(m, 7 H), 0.02(s, 6 H) ppm.

[1122] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 55A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
55A-1		tert-부틸 (E)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	555 $[M+Na]^+$

[1123]

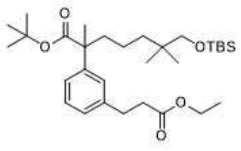
[1124] **중간체 56: *tert*-부틸 2-(3-(3-에톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1125]

[1126] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 tert-부틸 7-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-2-[3-(3-에톡시-2,2-디메틸-3-옥소-프로필)페닐]-2,6,6-트리메틸-헵타노에이트(중간체 56C, 12 g, 21.3 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(53.3 mL, 53.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(150 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.5 g, 수율: 36%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 471 $[M+Na]^+$.

[1127] **중간체 56A: *tert*-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

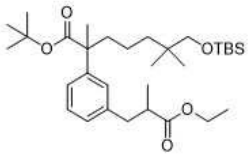


[1128]

[1129] 에탄올(150 mL) 중 tert-부틸 (E)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페

닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 55A-1, 15 g, 28.2 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 1.5 g)을 첨가하였다. 플라스크를 진공처리하고, 수소를 다시 채우고 반응물을 실온에서 수소 풍선 하에 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(14 g, 수율: 93%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 557 $[M+Na]^+$.

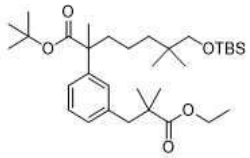
[1130] 중간체 56B: *tert*-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트



[1131]

[1132] 테트라하이드로푸란(120 mL) 중 *tert*-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 56A, 12 g, 22.4 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(16.8 mL, 33.7 mmol, 테트라하이드로푸란 중 2N)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 요오도메탄(4.78 g, 33.7 mmol)으로 처리하고 이 온도에서 10분 후, 반응물을 실온으로 천천히 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액(수성)(200 mL)으로 급랭시킨 다음, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(12 g, 조질 생성물)을 오일로 수득하였다. 이 오일을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1133] **중간체 56C: *tert*-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1134]

[1135] 테트라하이드로푸란(120 mL) 중 tert-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 56B, 12 g, 21.9 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(16.4 mL, 32.8 mmol, 테트라하이드로푸란 중 2N)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 요오도메탄(4.65 g, 32.8 mmol)으로 처리하고 이 온도에서 10분 후, 실온으로 천천히 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액(200 mL)으로 급랭시킨 다음, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(12 g, 조질 생성물)을 오일로 수득하고 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

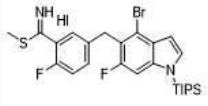
[1136] **중간체 57: (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(4-플루오로-3-(이미노(메틸티오)메틸)페닐)메틸 아세테이트** 하이드로요오다이드



[1137]

[1138] 아세톤(20 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(3-카르바모티오일-4-플루오로페닐)메틸 아세테이트(중간체 57D, 1.17 g, 2.66 mmol)의 교반된 용액에 요오도메탄(0.829 mL, 13.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 수득한 잔류물(표제 화합물, 1.55 g, 수율: 100%)을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. MS(ESI): 453, 455 $[M+H]^+$.

[1139] 다음 중간체는 중간체 57, 및/또는 중간체 57A 내지 57D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
57-1		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	551, 553

[1140]

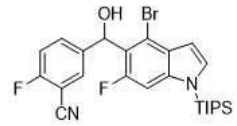
[1141] **중간체 57A: 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌**



[1142]

[1143] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1H-인돌(29 g, 0.1 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(8.67 g, 130 mol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 클로로(트리이소프로필)실란(25.5 mL, 0.119 mol)으로 0℃에서 처리하였다. 반응물을 추가 2시간 동안 0℃에서 교반하고, 물 500 mL로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트, UV 254 nm)로 정제하여 표제 화합물(34 g, 수율: 80%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 370, 372$(M+H)^+$.

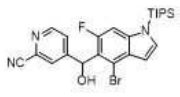
[1144] **중간체 57B:5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(하이드록시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴**



[1145]

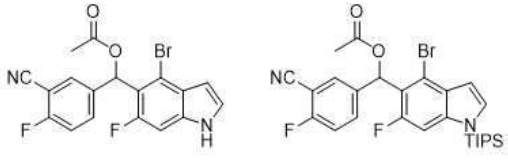
[1146] 테트라하이드로푸란 150 mL 중 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(중간체 57A, 11.1 g, 30 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(18 mL, 36 mmol, 테트라하이드로푸란 중 2N)를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 2-플루오로-5-포름일-벤조니트릴(4.47 g, 30 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온시키고 10분 동안 교반하고, 물 300 mL로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물(9.8 g, 수율: 63%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 519, 521$(M+H)^+$.

[1147] 다음 중간체는 중간체 57B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
57B-1		4-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(하이드록시)메틸)피콜리노니트릴	502, 504 $[M+H]^+$; RT: 1.41분 (LC-MS 방법 17)

[1148]

[1149] **중간체 57C: (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(3-시아노-4-플루오로페닐)메틸 아세테이트 및 중간체 57C-1: (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(3-시아노-4-플루오로페닐)메틸 아세테이트**

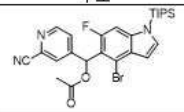


[1150]

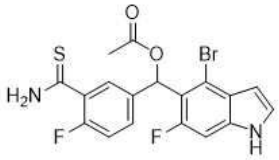
[1151] 디클로로메탄(5 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(하이드록시)메틸)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 57B, 6 g, 11.5 mmol)의 교반된 용액에 아세트산 무수물(1.64 mL, 17.3 mmol), N, N-디메틸피리딘-4-아민(138 mg) 및 트리에틸아민(4.83 mL, 34.6 mol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트, UV 254 nm)로 정제하여 표제 화합물(2 g, 수율: 49%)을 고체로 수득하고 보호된 (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(3-시아노-4-플루오로페닐) 메틸 아세테이트(3.2 g, 수율: 42%)를 고체로 수득하였다. 표제 화합물: MS(ESI): 427, 429(M+Na)$^+$. (LC-MS 방법 B). TIPS 보호된 부산물: MS(ESI): 561, 563 [M+H]$^+$.

[1152] 다음 중간체는 중간체 57B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1153]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
57C-2		(4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(2-시아노피리딘-4-일)메틸 아세테이트	544 546 [M+H]$^+$; RT: 2.48분 (LC-MS 방법 4)

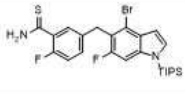
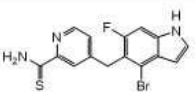
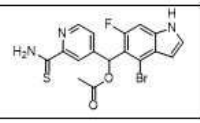
[1154] **중간체 57D: (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(3-카르바모티오일-4-플루오로페닐)메틸 아세테이트**

[1155] 

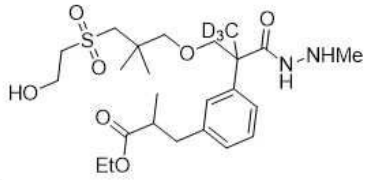
[1156] *N,N*-디메틸포름아미드(12 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(3-시아노-4-플루오로페닐)메틸 아세테이트(중간체 57C, 2 g, 2.96 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드로술파이드(1.66 g, 29.6 mmol)를 첨가한 후, 마그네슘 클로라이드(1.41 g, 14.8 mmol) 및 물(1.07 mL, 59.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트, UV 254 nm)로 정제하여 표제 화합물(1.17 g, 수율: 74.8%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 461, 463 [M+Na]$^+$.

[1157] 다음 중간체는 중간체 57D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

[1158]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
57D-1		5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤조티오아미드	537, 539
57D-2		4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르보티오아미드	364, 366 [M+H]$^+$; RT: 1.91분 (LC-MS 방법 4)
57D-3		(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(2-카르바모티오일피리딘-4-일)메틸 아세테이트	422, 424 [M+H]$^+$; RT: 1.74분 (LC-MS 방법 4)

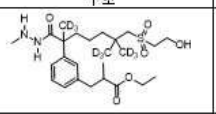
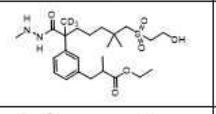
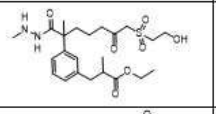
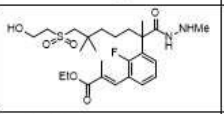
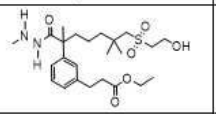
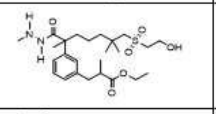
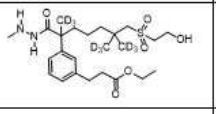
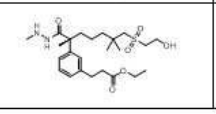
[1159] **중간체 58: 에틸 3-(3-(2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소프로판-2-일-3,3,3-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1160]

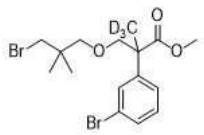
[1161] 디클로로메탄(15 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d_3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 58-G, 4.6 g, 7.62 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(5.66 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액(200 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(3.6 g, 수율 94%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 504 $[M+H]^+$.

[1162] 다음 중간체는 중간체 58의 제조, 및/또는 중간체 58A 내지 58G에 대해 기재된 절차 및 또는 단계에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
58-1		에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트	508
58-2		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트	502
58-3		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1,6-디옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	507 $[M+Na]^+$
58-4		에틸 (E)-3-(2-플루오로-3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트	515
58-5		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	485
58-6		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	499
58-7		에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)프로파노에이트	494
58-8		에틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	485

[1163]

[1164] **중간체 58A: 메틸 2-((3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)메틸)-2-(3-브로모페닐)프로파노에이트-3,3,3-d_3**

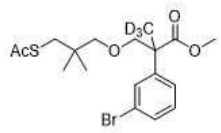


[1165]

[1166] 테트라하이드로푸란(150mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트-3,3,3-d_3(15 g, 60.9 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(2.0 M, 39.6 mL, 79.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 이 온도에서 교반하고 1-브로모-3-(클로로메톡시)-2,2-디메틸-프로판(19.7 g, 91.4 mmol)으로 적가 처리하였다.

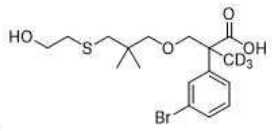
반응 혼합물을 천천히 가온시키고 16시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물(200 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 30분 동안 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(20 g, 수율 77%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 426 *m/z* $[M+H]^+$, RT: 2.02분 (LC-MS 방법 2).

[1167] **중간체 58B: 메틸 2-((3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)-2-(3-브로모페닐)프로파노에이트-3,3,3-d_3**

[1168] 

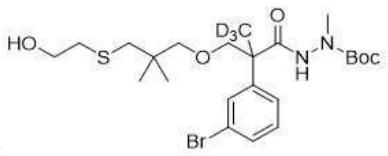
[1169] *N*,*N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중 메틸 2-((3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)메틸)-2-(3-브로모페닐)프로파노에이트-3,3,3-d_3(중간체 58A, 20 g, 47.0 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 티오아세테이트(10.7 g, 94.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(300 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(19 g)을 황색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 420, 422 $[M+H]^+$.

[1170] **중간체 58C: 2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로판-3,3,3-d_3 산**

[1171] 

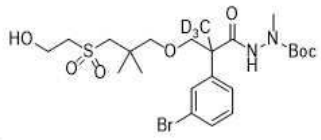
[1172] 테트라하이드로푸란(80 mL), 메탄올(80 mL) 및 물(40 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노에이트-3,3,3-d_3(중간체 58B, 18 g)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(17.9 g, 426 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하고 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(13 g, 수율 70%(3 단계))을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 430, 432 $[M+Na]^+$.

[1173] **중간체 58D: *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d_3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**

[1174] 

[1175] 아세토니트릴(130 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로판-3,3,3-d_3 산(중간체 58C, 13 g, 31.8 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(5.58 g, 38.2 mmol), 1-메틸이미다졸(7.84 g, 95.5 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄-헥사플루오로포스페이트(9.38 g, 33.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(13 g, 수율 76%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 558, 560 $[M+Na]^+$.

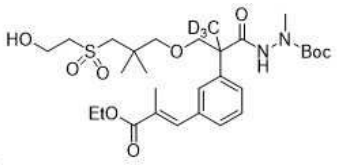
[1176] **중간체 58E: *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1177]

[1178] 메탄올(350 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 58D, 13 g, 24.2 mmol)의 용액에 과산화수소(물 중 30%, 35 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(13.5 g, 13.5 mmol)의 용액을 0℃에서 적가한 다음, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(300 mL x 5)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(12 g, 수율 87%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 590, 592 $[M+Na]^+$.

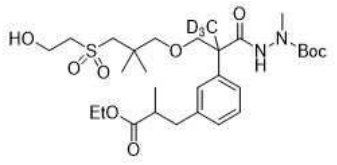
[1179] **중간체 58F: *tert*-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1180]

[1181] *N*-메틸 피롤리돈(60 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 58E, 3.61 g, 31.7 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(5.34 g, 52.8 mmol), 에틸 메타크릴레이트(7.23 g, 63.4 mmol), 팔라듐 아세테이트(474 mg, 2.11 mmol) 및 트리(o-톨릴)포스핀(1.28 g, 4.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 아르곤 하에 가열한 다음, 물(200 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(5.0 g, 78% 수율)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 624 $[M+Na]^+$.

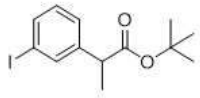
[1182] **중간체 58G: *tert*-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d_3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1183]

[1184] 에탄올(50 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노일-3,3,3-d3)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 58F, 5 g, 8.31 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 1.7 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고 에탄올(3 x 30 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(4.6 g, 수율 92%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 626 $[M+Na]^+$.

[1185] **중간체 59: *tert*-부틸 2-(3-요오도페닐)프로파노에이트**



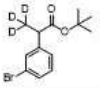
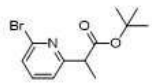
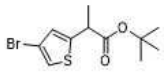
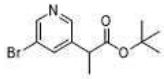
[1186]

[1187] 테트라하이드로푸란(800 mL) 중 tert-부틸 2-(3-요오도페닐)아세테이트(115 g, 361 mmol)의 교반되고 냉각된(-

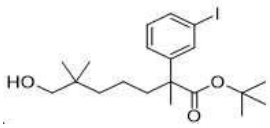
78℃) 용액에 테트라하이드로푸란(217 mL, 434 mmol) 중 리튬 디이소프로필아미드의 2.0 M 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 유지한 후 요오도메탄(23.6 mL, 53.8 g, 379 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 추가 2시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 물(800 mL)을 천천히 첨가하여 반응물을 급랭시킨 다음 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 남아있는 물/오일 혼합물을 에틸 아세테이트(1 x 500 mL)로 추출하고 유기 층을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(97.9 g, 82%)로 수득하였다. MS(ESI): 355 m/z $[M+Na]^+$.

[1188] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 59에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

[1189]

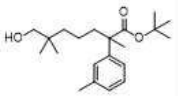
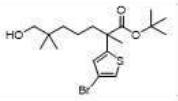
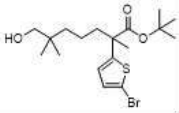
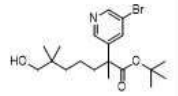
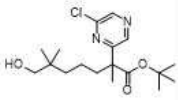
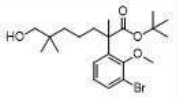
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
59-1		메틸 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)프로파노에이트	261, 263
59-2		메틸 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)프로파노에이트-3,3,3-d3	264, 266
59-3		tert-부틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트-3,3,3-d3	310, 312 $[M+Na]^+$
59-4		tert-부틸 2-(6-브로모피리딘-2-일)프로파노에이트	286, 288
59-5		tert-부틸 2-(4-브로모티오펜-2-일)프로파노에이트	235, 237 [M-t-부틸+H]$^+$
59-6		tert-부틸 2-(5-브로모피리딘-3-일)프로파노에이트	MS: 286, 288; RT: 2.00분 (LC-MS 방법 034)

[1190] **중간체 60: *tert*-부틸 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1191] 

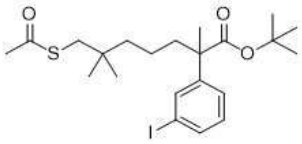
[1192] 테트라하이드로푸란(800 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-요오도페닐)프로파노에이트(중간체 59, 97.9 g, 295 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 테트라하이드로푸란(177 mL, 354 mmol 중 리튬 디이소프로필아미드의 2.0 M 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 유지한 후 *tert*-부틸((5-요오도-2,2-디메틸펜틸)옥시)디메틸실란(중간체 29C-1, 110 g, 309 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 이 시간 후, 물(800 mL)을 천천히 첨가하여 반응물을 급랭시킨 다음 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 남아있는 물/오일 혼합물을 에틸 아세테이트(1 x 500 mL)로 추출하고 유기 층을 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 호박색 오일(160 g, 97%)로 수득하였다. 이 물질(100 g, 178 mmol)의 일부를 테트라하이드로푸란(400 mL)에 담그고, 실온에서 교반하고 테트라하이드로푸란(357 mL, 357 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0 M 용액으로 처리하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음 에틸 아세테이트(500 mL)와 물(800 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 800 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(65.1 g, 79% 전체, 2 단계)로 수득하였다. MS(ESI): 469 m/z $[M+Na]^+$.

[1193] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 60에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
60-1		tert-부틸 7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-2-(m-톨릴)헵타노에이트	357[M+Na]$^+$
60-2		tert-부틸 2-(4-브로모티오펜-2-일)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	427, 429 [M+Na]$^+$
60-3		tert-부틸 2-(5-브로모티오펜-2-일)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	427, 429 [M+Na]$^+$; RT: 2.25분 (LC-MS 방법 33)
60-4		tert-부틸 2-(5-브로모피리딘-3-일)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	400, 402; RT: 2.5분 (LC-MS 방법 034)
60-5		tert-부틸 2-(6-클로로피라진-2-일)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	357; RT: 1.98분 (LC-MS 방법 034)
60-6		tert-부틸 2-(3-브로모-2-메톡시페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	451, 453 [M+Na]$^+$; RT: 2.32분 (LC-MS 방법 24)

[1194]

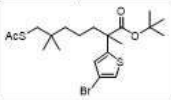
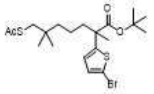
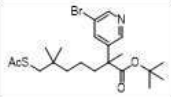
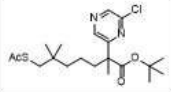
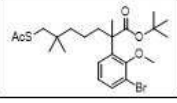
[1195] **중간체 61: *tert*-부틸 7-(아세틸티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1196]

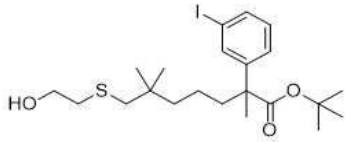
[1197] 테트라하이드로푸란(800 mL) 중 트리페닐포스핀(115 g, 438 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(86.0 mL, 88.3 g, 437 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0℃에서 유지하고 침전물 발생을 모니터링하였다. 백색 고체가 관찰되면, 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 *tert*-부틸 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 60, 65.0 g, 146 mmol) 및 티오아세트산(31.2 mL, 33.2 g, 437 mmol)의 이전에 제조한 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고 추가 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응물을 농축하고, 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 점성이 있는 옅은 호박색 오일(51.0 g, 69%)로 수득하였다. MS(ESI): 527 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1198] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 61에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
61-1		tert-부틸 7-(아세틸티오)-2-(4-브로모티오펜-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	485, 487 [M+Na]$^+$
61-2		tert-부틸 7-(아세틸티오)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	485, 487 [M+Na]$^+$; RT: 2.86분 (LC-MS 방법 33)
61-3		tert-부틸 7-(아세틸티오)-2-(5-브로모피리딘-3-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	458, 460; RT: 2.27분(LC-MS 방법 034)
61-4		tert-부틸 7-(아세틸티오)-2-(6-클로로피라진-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	437 [M+Na]$^+$; RT: 2.56분 (LC-MS 방법 017)
61-5		tert-부틸 7-(아세틸티오)-2-(3-브로모-2-메톡시페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	509, 511 [M+Na]$^+$; RT: 2.32분 (LC-MS 방법 47)

[1199]

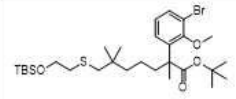
[1200] **중간체 62: *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1201]

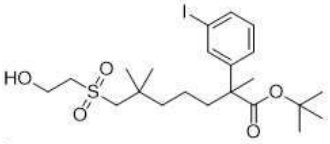
[1202] 에탄올(300 mL) 중 *tert*-부틸 7-(아세틸티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 61, 51.0 g, 101 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모에탄올(9.32 mL, 16.4 g, 131 mmol)을 첨가한 후 나트륨 에톡사이드(10.3 g, 151 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후 에틸 아세테이트(500 mL)와 물(800 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(2 x 800 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 호박색 검(47.2 g, 92%)으로 수득하였다. MS(ESI): 529 *m/z* [M+Na]$^+$.

[1203] 다음 중간체는 중간체 62에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다,

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
62-1		tert-부틸 2-(3-브로모-2-메톡시페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	625, 627 [M+Na]$^+$; RT: 4.15분 (LC-MS 방법 50)

[1204]

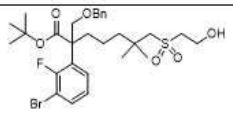
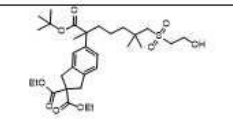
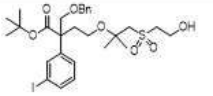
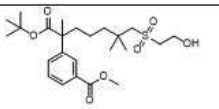
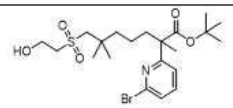
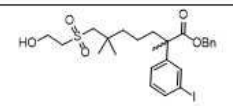
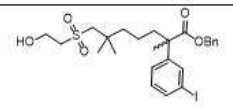
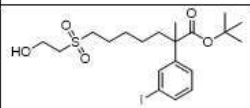
[1205] **중간체 63: *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



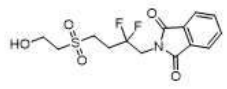
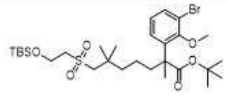
[1206]

[1207] 메탄올(1.2 L) 중 *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 62, 34.0 g, 67.1 mmol)의 교반된 용액에 30% 과산화수소 수용액(150 mL)에 용해된 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(34.0 g, 27.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트(1.5 L)와 물(2 L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 2 L)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 옅은 호박색 검(32.8 g, 91%)으로 수득하였다. MS(ESI): 561 *m/z* [M+Na]$^+$.

[1208] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 63에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

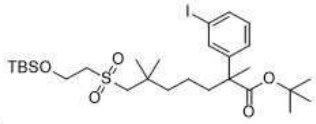
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
63-1		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵타노에이트	637, 639 $[M+Na]^+$
63-2		디에틸 5-(1-(tert-부톡시)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트	619 $[M+Na]^+$
63-3		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-요오도페닐)부타노에이트	669 $[M+Na]^+$
63-4		메틸 3-(1-(tert-부톡시)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)벤조에이트	493 $[M+Na]^+$
63-5		tert-부틸 2-(6-브로모피리딘-2-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	492, 494
63-6		벤질 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트의 거울상이성질체 1	595 $[M+Na]^+$ 98% ee
63-7		벤질 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트의 거울상이성질체 2	595 $[M+Na]^+$ 98% ee
63-8		tert-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸헵타노에이트	533 $[M+Na]^+$; RT: 1.97분; (LC-MS 방법 003)

[1209]

63-9		2-(2,2-디플루오로-4-((2-하이드록시에틸)술포닐)부틸)이소인돌린-1,3-디온	348 $[M+H]^+$; RT: 1.58분; (LC-MS 방법 51)
63-10		tert-부틸 2-(3-브로모-2-메톡시페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	657, 659 $[M+Na]^+$; RT: 2.68분 (LC-MS 방법)

[1210]

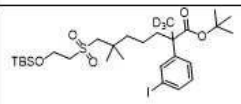
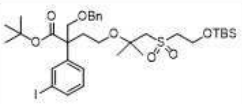
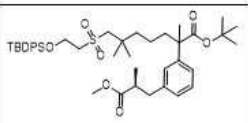
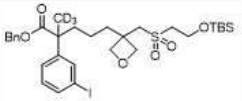
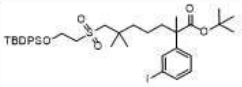
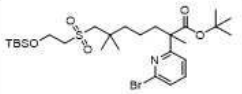
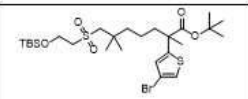
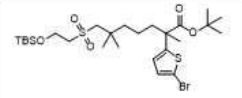
[1211] **중간체 64: *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1212] 

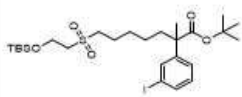
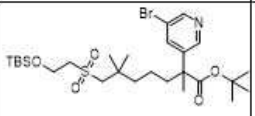
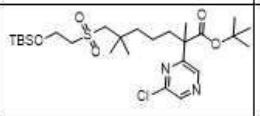
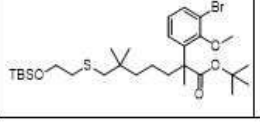
[1213] 디클로로메탄(500 mL) 중 *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 63, 32.0 g, 59.4 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(8.09 g, 119 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(10.7 g, 71.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(400 mL)과 물(500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 500 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 희미한 호박색 검(34.0 g, 88%)으로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.64(t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.55(dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.28-7.26(m, 1H), 7.04(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09-3.05(m, 4H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.83-1.75(m, 1H), 1.54-1.50(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.28-1.23(m, 2H), 1.17(s, 3H), 1.15(s, 3H), 0.90(s, 9H), 0.09(s, 6H) ppm.

[1214] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 64에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS m/z $[M+H]^+$
64-1		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵타노에이트	678 $[M+Na]^+$
64-2		tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-요오도페닐)부타노에이트	783 $[M+Na]^+$
64-3		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	773 $[M+Na]^+$
64-4		벤질 5-(3-(((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(3-요오도페닐)-2-(메틸-d3)펜타노에이트	704
64-5		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	799 $[M+Na]^+$
64-6		tert-부틸 2-(6-브로모피리딘-2-일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	606, 608
64-7		tert-부틸 2-(4-브로모티오펜-2-일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	633, 635 $[M+Na]^+$
64-8		tert-부틸 2-(5-브로모티오펜-2-일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	633, 635 $[M+Na]^+$; RT: 3.11분 (LC-MS 방법 4)

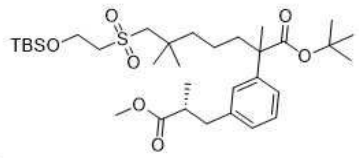
[1215]

64-9		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸헵타노에이트	647 $[M+Na]^+$; RT: 2.53분 (LC-MS 방법 3)
64-10		tert-부틸 2-(5-브로모피리딘-3-일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	606, 608; RT: 2.66(LC-MS 방법 034)
64-11		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(6-클로로피라진-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	585 $[M+Na]^+$; RT: 2.78분 (LC-MS 방법 3)
64-12		tert-부틸 2-(3-브로모-2-메톡시페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	625, 627 $[M+Na]^+$; RT: 4.15분 (LC-MS 방법 50)

[1216]

[1217] **중간체 65: *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로**

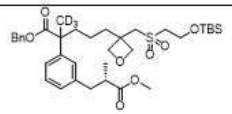
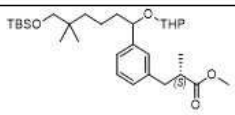
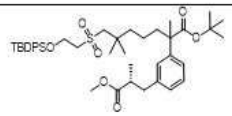
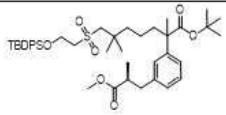
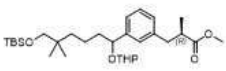
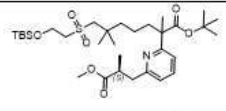
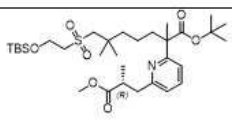
필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트



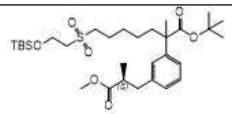
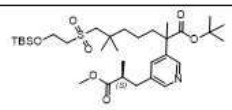
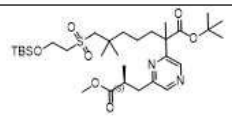
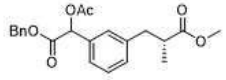
[1218]

[1219] 반응은 건조 질소를 사용하여 양압 하에 글로브 박스에서 수행하였다. *N*,*N*-디메틸포름아미드(200 mL) 중 아연 분말(12.0 g, 184 mmol)의 교반된 현탁액에 요오드(0.778 g, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 40분 후, 혼합물을 메틸 (S)-3-요오도-2-메틸프로파노에이트(14.0 g, 61.4 mmol)로 처리하였다. 유기아연 요오다이드 시약을 형성하기 위해 추가 40분 방치한 후 SPhos(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(1.26 g, 3.07 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1.40 g, 1.53 mmol) 및 *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 64, 20.0 g, 30.6 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 반응물을 방치시켜 밤새 실온에서 교반하였다. 이 시간 후, 혼합물을 글로브박스에서 제거하고 셀라이트의 플러그를 통해 흡입 여과하였다. 여과제를 에틸 아세테이트(~200 mL)로 헹구고 합한 여과액을 물(600 mL)과 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 200 mL)과 합하고, 염수(2 x 200 mL)로 세척하고 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 그런 다음 용액을 농축하여 잔류물을 수득하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 옅은 호박색 검(16.0 g, 수율 83%)으로 수득하였다. MS(ESI): 649 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1220] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 65에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

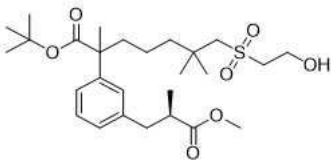
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
65-1		벤질 5-(3-(((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-(메틸-d3)펜타노에이트	678
65-2		메틸 (2S)-3-(3-(6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	543(부분입체이성질체의 혼합물)
65-3		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	773 $[M+Na]^+$
65-4		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	773 $[M+Na]^+$
65-5		메틸 (2R)-3-(3-(6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트	543 $[M+Na]^+$
65-6		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(6-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	628
65-7		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(6-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	628

[1221]

65-8		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-메틸헵타노에이트	621 [M+Na]$^+$; RT: 2.35분 (LC-MS 방법 3)
65-9		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(5-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-3-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	628; RT: 2.16분 (LC-MS 방법 034)
65-10		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(6-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피라진-2-일)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	629; RT: 2.30분 (LC-MS 방법 003)
65-11		메틸 (2R)-3-(3-(1-아세톡시-2-(벤질옥시)-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸프로파노에이트	407 [M+Na]$^+$; RT: 1.96분 (LC-MS 방법 51)

[1222]

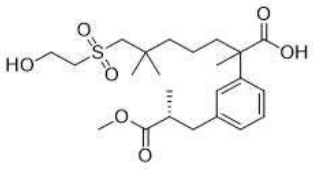
[1223] **중간체 66: *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1224]

[1225] 1,4-디옥산(100 mL) 중 *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 65, 16.0 g, 25.5 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산(63.8 mL, 255 mmol) 중 수소 클로라이드의 4 M 용액을 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 반응물을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 끈끈한 고체(12.0 g, 92%)로서 수득하였다. MS(ESI): 535 *m/z* $[M+Na]^+$.

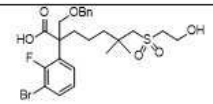
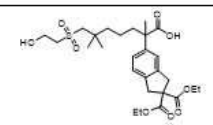
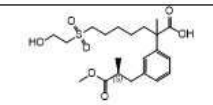
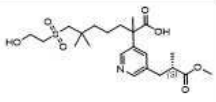
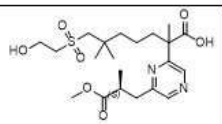
[1226] **중간체 67: 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[1227]

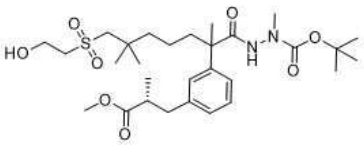
[1228] 디클로로메탄(100 mL) 중 *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 66, 12.0 g, 23.4 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(17.4 mL, 25.9 g, 227 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 40분 동안 석유 중 0-60% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 옅은 호박색 고체(9.11 g, 85%)로 수득하였다. MS(ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1229] 다음 중간체는 상응하는 중간체에서 출발하여, 중간체 67에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다:

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
67-1		2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄산	559, 561
67-2		2-(2,2-비스(에톡시카르보닐)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	563 [M+Na]$^+$
67-3		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-메틸헵탄산	451 [M+Na]$^+$; RT: 0.95분 (LC-MS 방법 3)
67-4		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(5-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-3-일)-2,6,6-트리메틸헵탄산	458; RT: 1.10분 (LC-MS 방법 023)
67-5		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(6-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피라진-2-일)-2,6,6-트리메틸헵탄산	459; RT: 1.43분 (LC-MS 방법 041)

[1230]

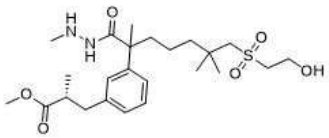
[1231] **중간체 68: *tert*-부틸 2-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1232]

[1233] 아세토니트릴(100 mL) 중 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 67, 9.10 g, 19.9 mmol) 및 *tert*-부틸 1-메틸하이드라진-카르복실레이트(3.25 mL, 3.20 g, 21.9 mmol)의 교반된 용액에 1-메틸이미다졸(5.73 g, 69.9 mmol)을 첨가한 후 클로로-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(5.59 g, 19.9 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 추가 부분(1 x 300 mL)으로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 호박색 검(10.0 g, 수율 86%)으로 수득하였다. MS(ESI): 607 *m/z* [M+Na]$^+$.

[1234] **중간체 69: 메틸 (2R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트**



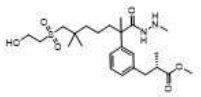
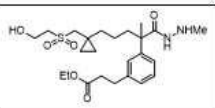
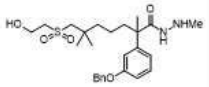
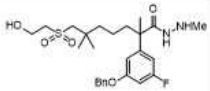
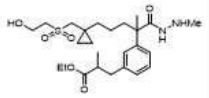
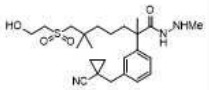
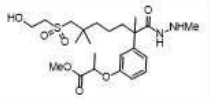
[1235]

[1236] 디클로로메탄(100 mL) 중 *tert*-부틸 2-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 68, 10.0 g, 17.1 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(12.4 mL, 18.5 mL, 162 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 나트륨 비카르보네이트 수용액(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 100 mL)과 합하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸

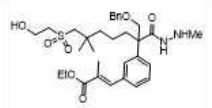
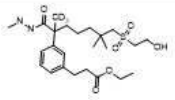
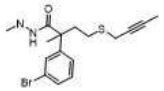
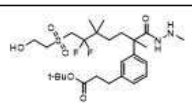
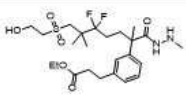
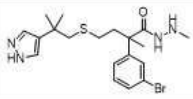
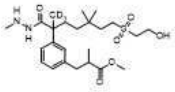
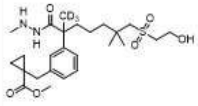
아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 호박색 고체(7.83 g, 수율 94%)로 수득하였다. MS(ESI): 485 *m/z* $[M+H]^+$.

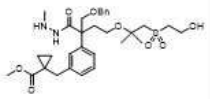
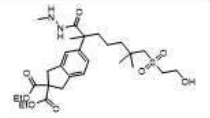
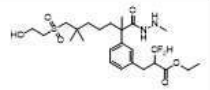
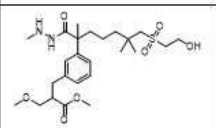
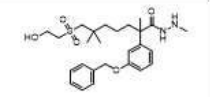
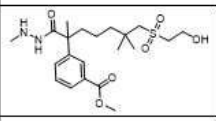
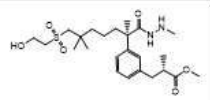
[1237] 다음 중간체는 중간체 69 및/또는 중간체 59 - 68에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1238]

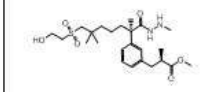
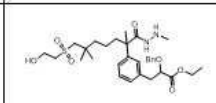
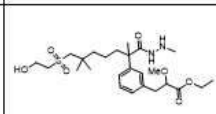
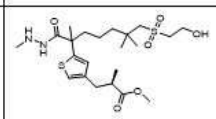
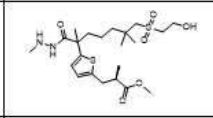
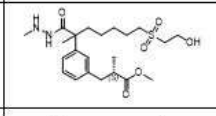
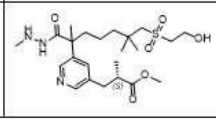
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
69-1		메틸 (2S)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	485
69-2		에틸 3-(3-(5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트	483
69-3		2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드	491
69-4		2-(3-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드	509
69-5		에틸 3-(3-(5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소펜탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	497
69-6		2-(3-((1-시아노사이클로프로필)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드	464
69-7		메틸 2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페녹시)프로파노에이트	509 $[M+Na]^+$

[1239]

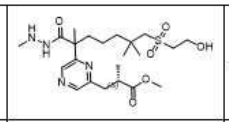
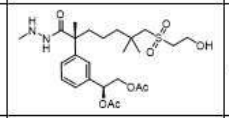
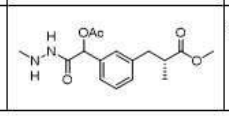
69-8		에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트	603
69-9		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)프로파노에이트	488
69-10		2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)-N',2-디메틸부탄하이드라지드	369, 371
69-11		tert-부틸 3-(3-(6,6-디플루오로-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	549
69-12		에틸 3-(3-(5,5-디플루오로-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	521
69-13		2-(3-브로모페닐)-N',2-디메틸-4-((2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)프로필)티오)부탄하이드라지드	439
69-14		메틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-5,5-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트	488
69-15		메틸 1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트	500 [M+H] ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.22(m, 3H), 7.16(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 3.19-3.14(m, 4H), 3.05-3.00(m, 5H), 1.97-1.85(m, 2H),

			1.54-1.50(m, 4H), 1.24(s, 2H), 1.14(s, 6H), 0.90(t, J = 10.8 Hz, 2H) ppm.
69-16		메틸 1-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트	605
69-17		디에틸 5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트	569
69-18		에틸 3,3-디플루오로-2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3l3-프로파노에이트	535
69-19		메틸 2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트	515
69-20		2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드	513.0 [M+Na]+
69-21		메틸 3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤조에이트	443
69-22		메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-	485

[1240]

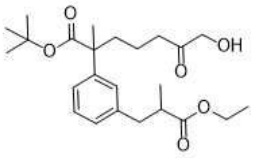
		메틸프로파노에이트	
69-23		메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	485
69-24		에틸 2-(벤질옥시)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	591
69-25		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메톡시프로파노에이트	515
69-26		메틸 (2R)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)티오펜-3-일)-2-메틸프로파노에이트	491 [M+H]+; RT 1.61분 (LC-MS 방법 4).
69-27		메틸 (2R)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)티오펜-2-일)-2-메틸프로파노에이트	491 [M+H]+; RT 1.42분 (LC-MS 방법 4).
69-28		메틸 (2S)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	479 [M+Na]+; RT 1.40분 (LC-MS 방법 3).
69-29		메틸 (2S)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트	486 [M+H]+; RT: 1.30분 (LC-MS 방법 034)

[1241]

69-30		메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피라진-2-일)-2-메틸프로파노에이트	487 [M+H]$^+$; RT: 1.26분 (LC-MS 방법 041)
69-31		(S)-1-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)에탄-1,2-디일 디아세테이트	529 [M+H]$^+$; RT: 1.42분 (LC-MS 방법 003)
69-32		메틸 (2R)-3-(3-(1-아세톡시-2-(2-메틸하이드라진일)-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸프로파노에이트	323 [M+H]$^+$; RT: 1.60분 (LC-MS 방법 026)

[1242]

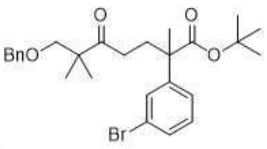
[1243] **중간체 70: tert-부틸 2-[3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로필)페닐]-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-5-옥소-헵타노에이트**



[1244]

[1245] 에탄올(80 mL) 중 tert-부틸 7-벤질옥시-2-[3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐)페닐]-2,6,6-트리메틸-5-옥소-헵타노에이트(중간체 70B, 4 g, 7.45 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(50% 습식, 10%, 2 g)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 하에 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에탄올(2 x 10 mL)로 헹궜다. 여과액을 농축하여 표제 생성물(3.22 g, 수율 96%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 421 *m/z* $[M+Na]^+$.

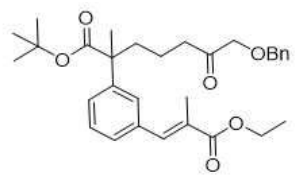
[1246] **중간체 70A: 메틸 7-벤질옥시-2-(3-브로모페닐)-2,6,6-트리메틸-5-옥소-헵타노에이트**



[1247]

[1248] 아르곤 하에 테트라하이드로푸란(400 mL) 중 tert-부틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(31 g, 109 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2M, 60 mL, 120 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 5-벤질옥시-4,4-디메틸-펜트-1-엔-3-온(28.2 g, 129 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 천천히 가온시키고 밤새 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(1000 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(660 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물(20 g, 37 %)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 525, 527 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1249] **중간체 70B:** *tert*-부틸 7-벤질옥시-2-[3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐)페닐]-2,6,6-트리메틸-5-옥소-헵타노에이트

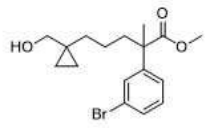


[1250]

[1251] *N,N*-디메틸포름아미드(70 mL) 중 tert-부틸 7-벤질옥시-2-(3-브로모페닐)-2,6,6-트리메틸-5-옥소-헵타노에이트(중간체 70A, 5.5 g, 10.9 mmol)의 교반된 용액에 트리스(o-톨릴)포스핀(997 mg, 3.28 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(245 mg, 1.09 mmol), 에틸 2-메틸프로프-2-에노에이트(3.22 mL, 32.8 mmol) 및 트리에틸아민(7.61 mL, 54.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고 120℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 물

(250 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일(4 g, 수율 68%)로 수득하였다. MS(ESI): 531 *m/z* $[M+Na]^+$.

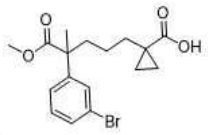
[1252] **중간체 71: 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트**



[1253]

[1254] 1-(4-(3-브로모페닐)-5-메톡시-4-메틸-5-옥소펜틸)사이클로프로판-1-카르복실산(중간체 71A, 19.2 g)의 교반된 용액에 보란-테트라하이드로푸란 착체(THF 중 1M, 61.6 mL)를 4시간 동안 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 물(70 mL)로 급랭시킨 다음, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트(14 g, 77% 수율)를 투명한 고체로 수득하였다. MS(ESI): 377, 379 *m/z* $[M+Na]^+$.

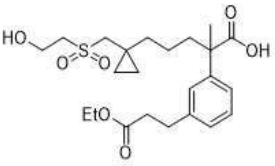
[1255] **중간체 71A: 1-(4-(3-브로모페닐)-5-메톡시-4-메틸-5-옥소펜틸)사이클로프로판-1-카르복실산**



[1256]

[1257] *tert*-부틸 1-(4-(3-브로모페닐)-5-메톡시-4-메틸-5-옥소펜틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 40A-1, 21 g)를 1,4-디옥산(4M, 300 mL) 중 수소 클로라이드로 4시간 동안 실온에서 처리하였다. 용매를 제거하고 표제 화합물(19.2 g, 수율 84 %)을 투명한 고체로 수득하였다. 고체를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 391, 393 *m/z* $[M+Na]^+$.

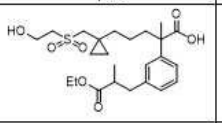
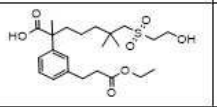
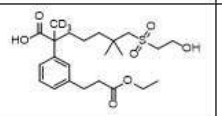
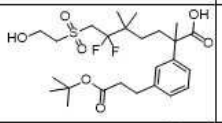
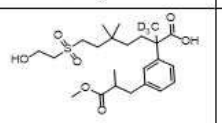
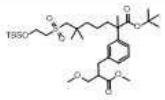
[1258] **중간체 72: 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜탄산**



[1259]

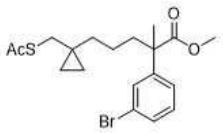
[1260] (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 55A)을 (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜탄산(중간체 72E, 1.1 g)으로 교환하여, 중간체 55에 대해 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물(1.0 g, 90% 수율)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 477 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1261] 다음 중간체는 중간체 72, 및/또는 중간체 72A 내지 72E에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
72-1		2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜탄산	491 $[M+Na]^+$
72-2		2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	479 $[M+Na]^+$
72-3		2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(메틸-d3)헵탄산	482 $[M+Na]^+$
72-4		2-(3-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디플루오로-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,5,5-트리메틸헵탄산	543 $[M+Na]^+$
72-5		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디메틸-2-(메틸-d3)헵탄산	482 $[M+Na]^+$
72-6		tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	679 $[M+Na]^+$

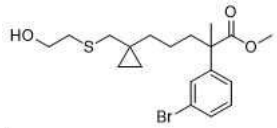
[1262]

[1263] **중간체 72A: 메틸 5-(1-((아세틸티오)메틸)사이클로프로필)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸펜타노에이트**

[1264] 

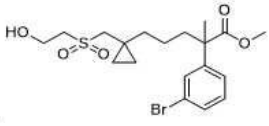
[1265] *tert*-부틸 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 60)를 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트(중간체 61, 13 g)로 교환하여, 중간체 61에 대해 기재된 절차를 사용하여 단리된 표제 화합물을 오일(11 g, 70%)로 제조하였다. MS(ESI): 413, 415 *m/z* $[M+H]^+$.

[1266] **중간체 72B: 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)티오)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트**

[1267] 

[1268] *tert*-부틸 7-(아세틸티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 61)를 메틸 5-(1-((아세틸티오)메틸)사이클로프로필)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸펜타노에이트(중간체 72A, 9 g)로 교환하여, 중간체 62에 대해 기재된 절차를 사용하여 단리된 표제 화합물을 오일(7 g, 77%)로 제조하였다. MS(ESI): 437, 439 *m/z* $[M+Na]^+$.

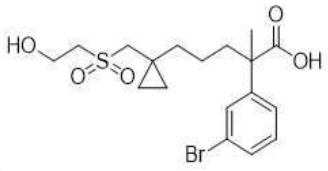
[1269] **중간체 72C: 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트**

[1270] 

[1271] *tert*-부틸 7-((2-하이드록시에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 62)를 메틸 2-(3-

브로모페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)티오)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트로 교환하여, 중간체 63에 대해 기재된 절차를 사용하여 단리된 표제 화합물(7 g, 90% 수율)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 447, 449 *m/z* $[M+H]^+$.

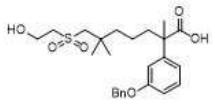
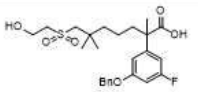
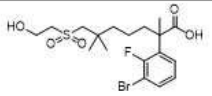
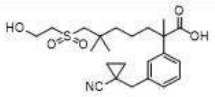
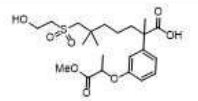
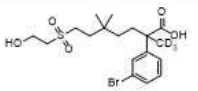
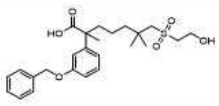
[1272] **중간체 72D: 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜탄산**



[1273]

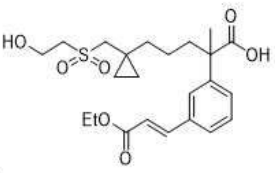
[1274] 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-((3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)프로파노에이트-3,3,3-d_3(중간체 58B)을 메틸 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜타노에이트(6.2 g)로 교환하여, 중간체 58C에 대해 기재된 절차를 사용하여 단리된 표제 화합물(5.5 g, 91% 수율)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 455, 457 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1275] 다음 중간체는 중간체 72D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
72D-1		2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	485 $[M+Na]^+$
72D-2		2-(3-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	481
72D-3		2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	475, 477 $[M+Na]^+$
72D-4		2-(3-((1-시아노사이클로프로필)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	458.2 $[M+Na]^+$
72D-5		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)옥시)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	459
72D-6		2-(3-브로모페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-5,5-디메틸-2-(메틸-d3)헵탄산	460, 462 $[M+Na]^+$
72D-7		2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	485 $[M+Na]^+$

[1276]

[1277] **중간체 72E: (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜탄산**

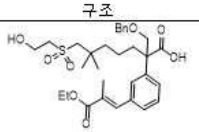
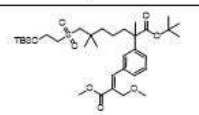


[1278]

[1279] 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 17B)을 2-(3-브로모페닐)-5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸펜탄산(1.9 g)으로 교환하여, 중간체 55A에 대해 기재된 절차를 사용하

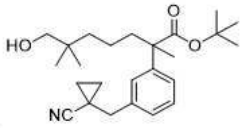
여 단리된 표제 화합물(1.1 g, 65% 수율)을 밝은 황색 오일로 제조하였다. MS(ESI): 453 *m/z* $[M+H]^+$.

[1280] 다음 중간체는 중간체 72E에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
72E-1		(E)-2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄산	497 $[M+Na]^+$
72E-2		tert-부틸 (E)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	677 $[M+Na]^+$

[1281]

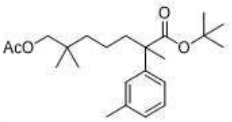
[1282] **중간체 73: tert-부틸 2-(3-((1-시아노사이클로프로필)메틸)페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1283]

[1284] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 사이클로프로판카르보니트릴(6.7 g, 99.9 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2M)(49.9 mL, 99.9 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반하고 tert-부틸 7-아세톡시-2-(3-(브로모메틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 73B, 13 g, 28.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반한 다음, 물로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 수율 13.4%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 422 *m/z* $[M+Na]^+$.

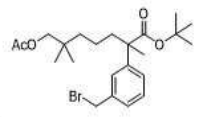
[1285] **중간체 73A: *tert*-부틸 7-아세톡시-2,6,6-트리메틸-2-(m-톨릴)헵타노에이트**



[1286]

[1287] 실온에서 아세트산 무수물(100 mL) 중 p-톨루엔술폰산(796 mg, 4.19 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 7-하이드록시-2,6,6-트리메틸-2-(m-톨릴)헵타노에이트(중간체 60-1, 14 g, 41.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(100 mL) 및 물(100 mL)로 희석하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 비카르보네이트를 사용하여 pH ~8로 중화시킨 다음, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(15 g, 수율 95%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 399 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1288] **중간체 73B: tert-부틸 7-아세톡시-2-(3-(브로모메틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

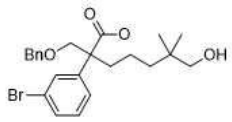


[1289]

[1290] 탄소 테트라클로라이드(120 mL) 중 tert-부틸 7-아세톡시-2,6,6-트리메틸-2-(m-톨릴)헵타노에이트(중간체 73A, 1.5 g, 3.98 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모숙신이미드(709 mg, 3.98 mmol) 및 아조디이소부티로니트릴(65.4 mg, 0.398 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 질소 분위기 하에 환류시켰다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유

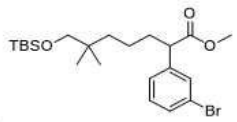
에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 수율 77.4%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 477 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1291] **중간체 74: 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸헵탄산**

[1292] 

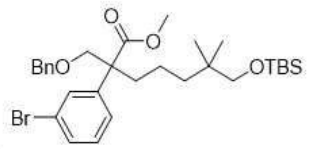
[1293] 테트라하이드로푸란(400 mL) 및 메탄올(200 mL) 중 메틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸헵타노에이트(중간체 74C, 65 g, 140 mmol)의 용액에 수성 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(140 mL, 420 mmol, 물 중 3M)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 염산을 사용하여 pH = 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(500 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(60 g, 수율 95.2%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 449, 451 *m/z* $[M+H]^+$.

[1294] **중간체 74A: 메틸 2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸헵타노에이트**

[1295] 

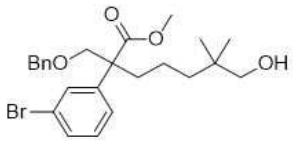
[1296] 테트라하이드로푸란(400 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트(50 g, 218 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(2.0 M, 131 mL, 262 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, tert-부틸((5-요오도-2,2-디메틸펜틸)옥시)디메틸실란(중간체 29C-1, 81.7 g, 229 mmol)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반한 다음, 물(600 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하고, 염수(2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(80 g, 수율 80.1%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1297] **중간체 74B: 메틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸헵타노에이트**

[1298] 

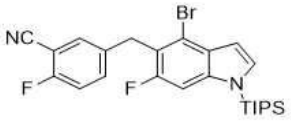
[1299] 테트라하이드로푸란(500 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸헵타노에이트(중간체 74A, 80 g, 175 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(2.0 M, 105 mL, 210 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반한 다음, 벤질 클로로메틸 에테르(30.1 g, 192 mmol)로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반한 다음, 물(500 mL)로 급랭시키고 농축하여 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하고, 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(85 g, 수율 84 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 599 *m/z* $[M+Na]^+$.

[1300] **중간체 74C: 메틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-6,6-디메틸헵타노에이트**

[1301] 

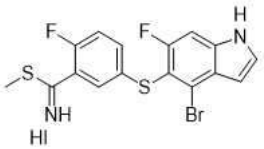
[1302] 테트라하이드로푸란(400 mL) 중 메틸 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6,6-디메틸헵타노에이트(중간체 74B, 85 g, 147 mmol)의 용액에 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(441 mL, 441 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(800 mL)로 희석하고, 물(3 x 300 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(65 g, 수율 95%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.37(m, 2H), 7.34-7.27(m, 3H), 7.23-7.14(m, 4H), 4.94(s, 2H), 3.95(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.24(s, 2H), 2.10-2.06(m, 2H), 1.26-1.18(m, 2H), 1.13-0.95(m, 2H), 0.79(d, *J* = 2.0 Hz, 6H) ppm.

[1303] **중간체 75: 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤조니트릴**

[1304] 

[1305] 클로로포름(75 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(3-시아노-4-플루오로페닐)메틸 아세테이트(중간체 57C-1 , 7.5 g, 13.4 mmol)의 교반된 용액에 인듐 (III) 브로마이드(0.237 g, 0.67 mmol) 및 트리에틸 실란(8.53 mL, 53.4 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 8시간 동안 교반하였다. 용액은 무색에서 황색으로 변한 다음 주황색으로 변하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석한 다음, 물로 세척하고, 나트륨 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(2.25g, 수율: 33%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 503, 505 *m/z* $[M+H]^+$, RT: 3.38분(LC-MS 방법 10).

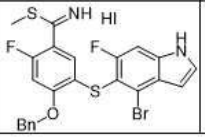
[1306] **중간체 76: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드**

[1307] 

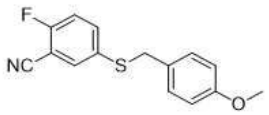
[1308] 아세톤(30 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조티오아미드(중간체 76D, 2.6 g, 6.51 mmol)의 교반된 용액에 요오도메탄(2.03 mL, 32.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 다음, 농축하여 표제 화합물(3.52 g, 수율 100%)을 고체로 수득하였다. 생성물을 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 413 *m/z* $[M+H]^+$.

[1309] 다음 중간체는 중간체 76에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1310]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
76-1		메틸 4-(벤질옥시)-5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드	519, 521; RT: 2.19분 (LC-MS 방법 040)

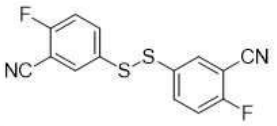
[1311] **중간체 76A: 2-플루오로-5-[(4-메톡시페닐)메틸술파닐]벤조니트릴**



[1312]

[1313] 디옥산(300 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-벤조니트릴(27 g, 135 mmol) 및 (4-메톡시페닐)메탄티올(25 g, 162 mmol)의 교반된 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(6.18 g, 6.75 mmol), Xantphos(7.81 g, 13.5 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(46.2 mL, 270 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징하고 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(2 x 330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물(25 g, 수율 67.8%)을 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.549-7.44(m, 2H), 7.14(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 3.80(s, 3H) ppm.

[1314] **중간체 76B: 5-[(3-시아노-4-플루오로-페닐)디술파닐]-2-플루오로-벤조니트릴**



[1315]

[1316] 아니솔(100 mL) 중 2-플루오로-5-[(4-메톡시페닐)메틸술파닐]벤조니트릴(중간체 76A, 25 g, 91.5 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반한 다음, 농축하였다. 디메틸 술폭사이드(13 mL) 중 오일 잔류물의 교반된 용액에 요오드(1.16 g, 4.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 혼합물을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(8.8 g, 63.2%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 327, 329 *m/z* $[M+Na]^+$.

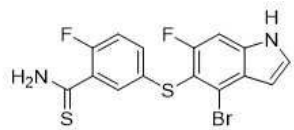
[1317] **중간체 76C: 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조니트릴**



[1318]

[1319] 테트라하이드로푸란(65 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(중간체 57A, 4.8 g, 13 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2M, 13 mL, 26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 5-[(3-시아노-4-플루오로-페닐)디술파닐]-2-플루오로-벤조니트릴(중간체 76B, 5.92 g, 19.4 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 1시간 동안 가온시키고 포화 암모늄 클로라이드(150 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(4.3 g, 63.6%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 521 *m/z* $[M+H]^+$.

[1320] **중간체 76D: 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조티오아미드**



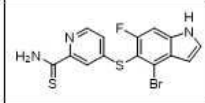
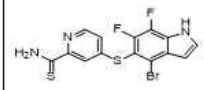
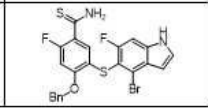
[1321]

[1322] *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 76C, 4.3 g, 8.24 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 클로라이드(2.35 g, 24.7 mmol), 나

트륨 하이드로술파이드(2.77 g, 49.5 mmol) 및 물(1.78 g, 98.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(150 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g, 79%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 399 *m/z* $[M+H]^+$.

[1323] 다음 중간체는 중간체 76D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1324]

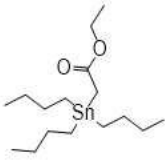
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
76D-1		4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르보티오아미드	382, 384
76D-2		4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르보티오아미드	400, 402 $[M+H]^+$; RT: 1.93분; (LC-MS 방법 023)
76D-3		4-(벤질옥시)-5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조티오아미드	505, 507 $[M+H]^+$; RT: 2.30분; (LC-MS 방법 040)

[1325] **중간체 77: 에틸 2-(5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-4-일)아세테이트**

[1326] 

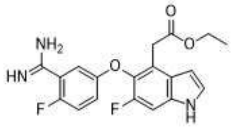
[1327] 글로브 박스에서, 5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 3, 8 g, 16 mmol), 에틸 2-(트리부틸스탄닐)아세테이트(중간체 77A, 15.06 g, 40 mmol), 아연 브로마이드(7.2 g, 32 mmol) 및 팔라듐 (II) 비스 트리-*O*-톨릴포스핀 디클로라이드(1.26 g, 1.6 mmol)를 건조 N,N-디메틸포름아미드(65 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 생성물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(4.6 g, 55%)로 수득하였다. MS(ESI): 511 *m/z* $[M+H]^+$.

[1328] **중간체 77A: 에틸 2-(트리부틸스탄닐)아세테이트**

[1329] 

[1330] 테트라하이드로푸란(83.5 mL) 중 디사이클로헥실아민(3.32 mL, 16.7 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 *n*-부틸 리튬(6.7 mL, 16.7 mmol, 테트라하이드로푸란 중 2.5M)을 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(1.64 mL, 16.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가 30분 동안 교반하고, 테트라하이드로푸란(33.4 mL) 중 트리-*n*-부틸틴 클로라이드(5 g, 15.4 mmol)의 용액으로 처리하고, 추가 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 석유 에테르(1000 mL)로 희석하고, 포화 시트르산(500 mL), 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(6.26 g, 92%)을 밝은 황색 액체로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05(q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.92(s, 2H), 1.60-1.45(m, 6H), 1.31(dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 7H), 1.23(t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04-0.93(m, 5H), 0.90(t, *J* = 7.3 Hz, 9H) ppm.

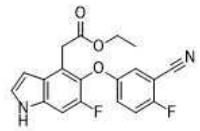
[1331] **중간체 78: 에틸 2-(5-(3-카르바미미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아세테이트**



[1332]

[1333] 아세트산(8 ml) 중 에틸 2-(5-(3-(N-아세톡시카르바미미도일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아세테이트(중간체 78C, 1.546 g, 3.59 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(160 mg)을 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고 나트륨 비카르보네이트 수용액(3 x 50 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 잔류물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 10-20% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(0.87 g, 66 %)을 수득하였다. MS(ESI): 374 *m/z* $[M+H]^+$.

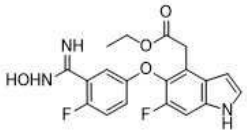
[1334] **중간체 78A: 에틸 2-(5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아세테이트**



[1335]

[1336] 테트라하이드로푸란(27 ml) 중 에틸 2-(5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-토실-1*H*-인돌-4-일)아세테이트(중간체 77, 2.7 g, 5.29 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(32 ml, 32 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M)의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가 동안, 용액의 색상은 황색에서 녹색으로 변한 다음 최종적으로 갈색으로 변하였다. 갈색 혼합물을 75℃에서 밤새 아르곤 하에 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(1.42 g, 76%)로 수득하였다. MS(ESI): 357 *m/z* $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34(br s, 1H), 7.28(dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.59-6.57(m, 1H), 4.04(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 1.14(t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

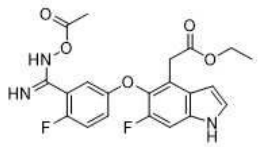
[1337] **중간체 78B: 에틸 2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(N-하이드록시카르밤이미도일)페녹시)-1*H*-인돌-4-일)아세테이트**



[1338]

[1339] 메탄올(15 ml) 중 에틸 2-(5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아세테이트(중간체 78A, 1.42 g, 3.99 mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.83 g, 11.97 mmol) 및 트리에틸아민(8.1 ml, 11.97 mmol)을 첨가하였다. 황색 현탁액을 실온에서 밤새 아르곤 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 에틸 아세테이트(40 mL)와 물(20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 나트륨 술페이트로 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다(1.55 g, 100%)을 수득하였다. MS(ESI): 390 *m/z* $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46(br s, 1H), 7.21(dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12(dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.09(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.04-6.94(m, 2H), 6.53-6.52(m, 1H), 4.04(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 1.14(t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

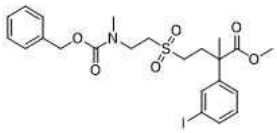
[1340] **중간체 78C: 에틸 2-(5-(3-(N-아세톡시카르밤이미도일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아세테이트**



[1341]

[1342] 아세트산(16 mL) 중 에틸 2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(N-하이드록시카르밤이미도일)페녹시)-1*H*-인돌-4-일)아세테이트(중간체 78B, 1.81 g, 4.64 mmol)의 교반된 용액에 아세트산 무수물(0.71 g, 6.96 mmol)을 천천히 첨가하였다. 황색-갈색을 띤 용액을 실온에서 밤새 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(30 ml)에 용해시키고, 포화 나트륨 비카르보네이트 용액(3 x 20 mL) 및 물(15 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 고체(1.55 g, 90%)로 수득하였다. MS(ESI): 432 *m/z* $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29(br s, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.16(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.95-6.92(m, 1H), 6.55-6.54(m, 1H), 4.04(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 2.22(s, 3H), 1.14(t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

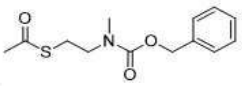
[1343] **중간체 79: 메틸 4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸부타노에이트**



[1344]

[1345] 디클로로메탄(6 mL) 중 메틸 4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 79B, 4.1 g, 7.58 mmol)의 교반된 용액에 3-클로로벤조퍼옥소산(3.27 g, 18.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석하였다. 그런 다음 용액을 수성 나트륨 비카르보네이트(100 ml), 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물(4.1g, 94 % 수율)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 574 *m/z* $[M+H]^+$.

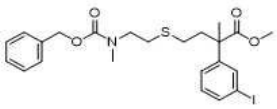
[1346] **중간체 79A: S-(2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸) 에탄티오에이트**



[1347]

[1348] N,N-디메틸포름아미드(200 ml) 중 2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸 메탄술포네이트(27.7 g, 96.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 물(100 mL) 중 칼륨 티오아세테이트(22.05 g, 193 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수성 리튬 클로라이드(3 x 50 ml), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(22.4 g, 87 %)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 268 *m/z* $[M+H]^+$.

[1349] **중간체 79B: 메틸 4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸부타노에이트**

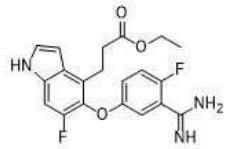


[1350]

[1351] 건조 메탄올(30 ml) 중 메틸 4-브로모-2-(3-요오도페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 16-1, 4.1 g, 10.3 mmol) 및 S-(2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸) 에탄티오에이트(중간체 79A, 4.1 g, 15.5 mmol)의 용액을 10분 동안 아르곤으로 씻어 냈다. 그런 다음 메탄올(5.5M, 2.87 ml, 15.5 mmol) 중 나트륨 메톡사이드를 0℃에서 적가하였다. 그런 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드로 급랭시키고, 농축하여 메탄올을 제거하였다. 수성 잔류물을 에틸 아세테이트(200 ml)와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아

세테이트/석유 에테르 = 1/4)로 정제하여 표제 화합물(3.9 g, 69.8 % 수율)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 542 *m/z* $[M+H]^+$.

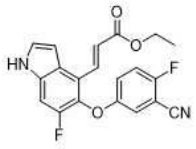
[1352] **중간체 80: 에틸 3-(5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)프로파노에이트**



[1353]

[1354] 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 에틸 (E)-3-(5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일) 아크릴레이트(중간체 80B, 1.39 g, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(1 mL) 및 탄소 상 10% 팔라듐(0.3 g)을 첨가하였다. 현탁액을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 테트라하이드로푸란(25 mL)으로 헹궜다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(150 mL)에 용해시키고, 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 고체(1.3 g, 94%)로 수득하였다. MS(ESI): 388 *m/z* $[M+H]^+$.

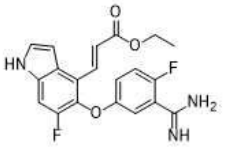
[1355] **중간체 80A: 에틸 *(E)*-3-(5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아크릴레이트**



[1356]

[1357] N,N-디메틸포름아미드(40 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 6, 2.6 g, 7.47 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아크릴레이트(1.2 g, 14.94 mmol), 트리(o-톨릴)포스핀(364 mg, 1.49 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(136 mg, 0.747 mmol) 및 트리에틸아민(4 mL, 37.35 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 질소를 통한 버블링으로 탈기한 다음 125℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물(3 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 47%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 369 *m/z* $[M+H]^+$.

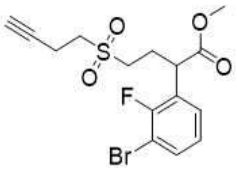
[1358] **중간체 80B: 에틸 (E)-3-(5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아크릴레이트**



[1359]

[1360] 테트라하이드로푸란(55 mL) 중 에틸 (*E*)-3-(5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1*H*-인돌-4-일)아크릴레이트(중간체 80A, 2.02 g, 5.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중 1M, 55 mL, 55 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(150 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물을 고체(1.4 g, 66%)로 수득하였다. MS(ESI): 386 *m/z* $[M+H]^+$.

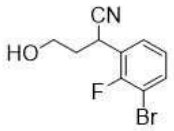
[1361] **중간체 81: 메틸 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-(부트-3-인-1-일술포닐)부타노에이트**



[1362]

[1363] 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-4-부트-3-이닐술포닐-부탄니트릴(중간체 81D, 2 g, 5.58 mmol), 황산(98%, 10 ml) 및 메탄올 50 mL의 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켜 제거하고, 물 15 mL를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.62 g, 74%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 391, 393 *m/z* $[M+H]^+$.

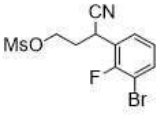
[1364] **중간체 81A: 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-하이드록시부탄니트릴**



[1365]

[1366] 1,4-디옥산(4N) 중 수소 클로라이드 5 mL 중 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-4-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-부탄니트릴(중간체 16-2, 700 mg, 1.88 mmol)의 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 수성 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(319 mg, 66%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 258, 260 *m/z* $[M+H]^+$.

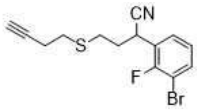
[1367] **중간체 81B: 3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-시아노프로필 메탄술포네이트**



[1368]

[1369] 디클로로메탄(30 mL) 중 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-하이드록시부탄니트릴(중간체 81A, 1.05 g, 4.07 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 트리에틸아민(823 mg, 8.14 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(699 mg, 6.1 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(50 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(1.36 g, 99%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 358, 360 *m/z* $[M+Na]^+$.

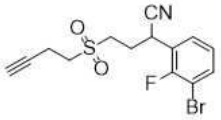
[1370] **중간체 81C: 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-(부트-3-인-1-일티오)부탄니트릴**



[1371]

[1372] 메탄올 10 mL 중 3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-시아노프로필 메탄술포네이트(중간체 81B, 1.0 g, 0.3 mmol) 및 S-(부트-3-인-1-일) 에탄티오에이트(57.2 mg, 0.45 mmol)의 교반된 용액에 20분 동안 아르곤으로 버블링한 다음, 나트륨 메톡사이드(메탄올 중 5.4 M, 0.1 mL, 0.54 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(904 mg, 34.2%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 326, 328 *m/z* $[M+H]^+$.

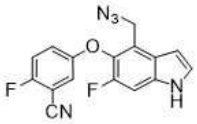
[1373] **중간체 81D: 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-(부트-3-인-1-일술포닐)부탄니트릴**



[1374]

[1375] 디클로로메탄(50 mL) 중 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-4-(부트-3-인-1-일티오)부탄니트릴(중간체 81C, 5.48 g, 8.4 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(4.35 g, 25.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비술파이트(3 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(3 g, 50%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 358, 360 *m/z* $[M+H]^+$.

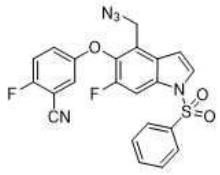
[1376] **중간체 82: 5-((4-(아지도메틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[1377]

[1378] 메탄올(40 mL) 중 5-((4-(아지도메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 82A, 5.6 g, 2.614 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(3.22 g, 23.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 농축하여 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층과 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)을 합하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =10:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(3.5 g, 96%)을 수득하였다. MS(ESI): 326 *m/z* $[M+H]^+$.

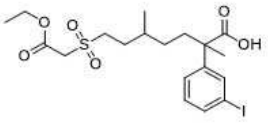
[1379] **중간체 82A: 5-((4-(아지도메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[1380]

[1381] N,N-디메틸포름아미드(40 mL) 중 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 13, 6.0 g, 11.628 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 아지드(732 mg, 23.256 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 물(40 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(5.2 g)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 466 *m/z* $[M+H]^+$.

[1382] **중간체 83: 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸헵탄산**

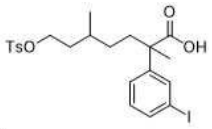


[1383]

[1384] 메탄올(20 mL) 중 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸헵탄산(중간체 83B, 2.5 g, 조질)의 교반된 용액에 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(1.5 g) 및 과산화수소(물 중 35%, 10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(40 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 티오술페이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1-3/1)로 정제하여 표제 화합물(1.72 g, 2 단계의 75%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 511 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.75분. (LC-MS 방

법 012)

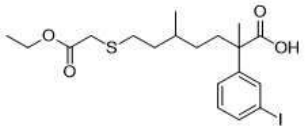
[1385] **중간체 83A: 2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸-7-(토실옥시)헵탄산**



[1386]

[1387] 테트라하이드로푸란/메탄올(3/1, 100 mL) 중 메틸 2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸-7-(토실옥시)헵타노에이트(중간체 16-3, 14.2 g, 26.1 mmol)의 교반된 용액에 물(10 mL) 중 리튬 하이드록사이드(2.51 g, 104 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 에틸 아세테이트 추출물(50 mL)과 합하고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 출발 물질, 메틸 2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸-7-(토실옥시)헵타노에이트(중간체 16-3, 8 g)를 황색 오일로 회수하였다. 수성 상을 1N 염산을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1-3/1)로 정제하여 표제 화합물(3.9 g, 67%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 531 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분. (LC-MS 방법 012)

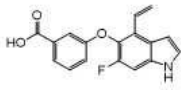
[1388] **중간체 83B: 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸헵탄산**



[1389]

[1390] 에탄올(20 mL) 중 2-(3-요오도페닐)-2,5-디메틸-7-(토실옥시)헵탄산(중간체 **83A**, 2.0 g, 3.77 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(0.77 g, 11.3 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-메르캅토아세테이트(0.54 g, 4.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 45분 동안 아르곤 하에 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 수성 상을 1N 염산을 사용하여 pH ~5로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물(2.5 g, 조질)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 479 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.72분. (LC-MS 방법 012)

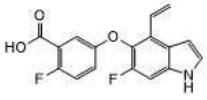
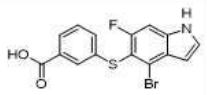
[1391] **중간체 84: 3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조산**



[1392]

[1393] 에탄올(20 mL) 중 3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 6-2, 6 g, 21.6 mmol)의 용액에 수성 칼륨 하이드록사이드(21.6 mL, 물 중 3 M)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 2N 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하여 표제 화합물(6 g, 94%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 298 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.96분. (LC-MS 방법 017)

[1394] 다음 중간체는 중간체 84에 대해 기재된 것과 동일한 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
84-1		2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조산	316
84-2		3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)벤조산	366, 368 *m/z* [M+H]$^+$; RT: 1.19분; (LC-MS 방법 27)

[1395]

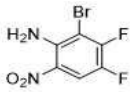
[1396] **중간체 85: 5-((4-브로모-6-플루오로-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[1397]

[1398] 이소-프로필 알코올(120 mL) 중 5-(3-아미노-2-브로모-6-플루오로-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 **85B**, 15 g, 40.5 mmol)의 교반된 용액에 철(22.6 g, 405 mmol)을 첨가한 후 암모늄 클로라이드(21.7 g, 405 mmol) 및 포름산(60 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물 100 mL와 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합하고 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)의 혼합물에서 결정화하여 표제 화합물(11.3 g, 77% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 350, 352 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.54분. (LC-MS 방법 011)

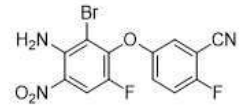
[1399] **중간체 85A: 2-브로모-3,4-디플루오로-6-니트로아닐린**



[1400]

[1401] 아세트산(100 mL) 중 4,5-디플루오로-2-니트로-아닐린(17.4 g, 0.1 mol)의 교반된 용액에 브로민(32 g, 0.2 mol)을 적가하였다. 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(500 mL)로 희석하고, 여과하였다. 수집한 고체를 건조시켜 표제 화합물(22 g, 87%)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26(dd, *J* = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.42(br, 2H) ppm.

[1402] **중간체 85B: 5-(3-아미노-2-브로모-6-플루오로-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**



[1403]

[1404] N,N-디메틸포름아미드(150 mL) 중 2-브로모-3,4-디플루오로-6-니트로아닐린(중간체 **85A**, 25.3 g, 0.1 mol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-하이드록시-벤조니트릴(14.4 g, 0.105 mol) 및 칼륨 카르보네이트(27.6 g, 0.2 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(500 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)의 혼합물로 결정화하고 수집한 고체를 건조시켜 표제 화합물(33.5 g, 88%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 370, 372 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.77분, 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

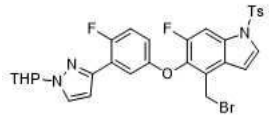
[1405] **중간체 86: 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[1406]

[1407] 테트라하이드로푸란(280 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 85, 20 g, 55.2 mmol)의 교반된 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(18.6 g, 221 mmol)을 첨가한 후 p-톨루엔술폰산(476 mg, 2.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시킨 다음, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르에 재결정화하여 표제 화합물(21 g, 수율 88%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 434, 436 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.77분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

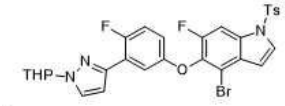
[1408] **중간체 87: 4-(브로모메틸)-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌**



[1409]

[1410] 디클로로메탄(8 mL) 중 (6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올(중간체 87D, 400 mg, 0.69 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(1.5 eq., 266 mg) 및 N-브로모숙신이미드(181 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 술파이트 수용액(20 mL)으로 급랭시키고, 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 20% 내지 50%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(380 mg, 84%)을 무색 검으로 수득하였다. MS(ESI): 642, 644 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.19분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 020).

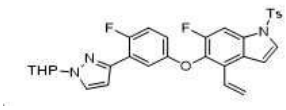
[1411] **중간체 87A: 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌**



[1412]

[1413] 디클로로메탄(40 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌(중간체 21D, 4.0 g, 7.35 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술폰산(253 mg, 1.47 mmol) 및 3,4-디하이드로-2H-피란(2.47 g , 29.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 포화 나트륨 비카르보네이트 용액(50 mL)으로 희석하고 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피 [40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르/(에틸 아세테이트: 디클로로메탄 = 1:1) = 1:0 내지 10:1]로 정제하여 표제 화합물(4.44 g, 96%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 628, 630 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.25분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 020).

[1414] **중간체 87B: 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌**

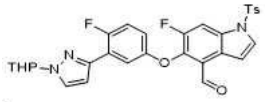


[1415]

[1416] 1,4-디옥산(32 mL) 및 물(8 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌(중간체 87A, 1.7 g, 2.7 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(0.92 mL, 5.41 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)(198

mg, 0.27 mmol) 및 세슘 카르보네이트(1.76 g, 5.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 질소 하에 교반하고, 주위 온도로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피 [40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르/(에틸 아세테이트 : 디클로로메탄 = 1 : 1) = 1 : 0 내지 20:1]로 정제하여 표제 생성물(1.4 g, 90%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 576 *m/z* $[M+H]^+$.

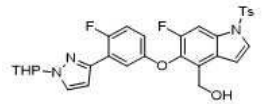
[1417] **중간체 87C: 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-카르발데하이드**

[1418] 

[1419] 아세톤(22.5 mL) 및 물(7.5 mL) 중 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 87B, 1.65 g, 25.8 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 오스뮴 테트라옥사이드(32.8 mg, 0.13 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(1.61 mL, 7.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 나트륨 술파이트(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 생성물인 1-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)에탄-1,2-디올(1.57 g, 2.32 mmol)을 수득하였다. 이 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

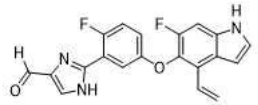
[1420] 아세톤(30 mL) 및 물(10 mL) 중 위의 잔류물(1.57 g, 2.32 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 페리오데이트(1.66 g, 7.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 나트륨 술파이트 용액(50 mL)으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피 [40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르/(에틸 아세테이트 : 디클로로메탄 = 1:1) = 1:0 내지 20:1]로 정제하여 표제 생성물(1.33 g, 99%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 578 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.51분, 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 025). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46(s, 1H), 8.11(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08-6.98(m, 1H), 6.78-6.74(m, 2H), 5.41(dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.03(m, 1H), 3.74-3.67(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.15-2.02(m, 3H), 1.73-1.58(m, 3H) ppm.

[1421] **중간체 87D: (6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)메탄올**

[1422] 

[1423] 에탄올(5 mL), 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 디클로로메탄(5 mL) 중 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-카르발데하이드(중간체 87C, 1.33 g, 2.3 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(175 mg, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 25% 내지 50%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 90%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 580 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.82분, 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 020).

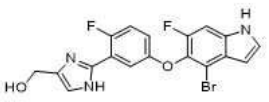
[1424] **중간체 88: 2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-4-카르발데하이드**

[1425] 

[1426] 테트라하이드로푸란(500 mL) 중 (2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-

4-일)메탄올(중간체 88B, 10 g, 27.2 mmol)의 교반된 용액에 망간 디옥사이드(23.7 g, 272 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(9.5 g, 95.5 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$.

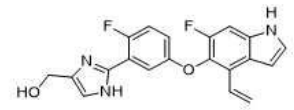
[1427] **중간체 88A: (2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올**



[1428]

[1429] N-메틸-2-피롤리돈(400 mL) 중 1,3-디하이드록시프로판-2-온(11.6 g, 129 mmol) 및 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미다미드(중간체 10-6, 31.5 g, 86 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 클로라이드(23 g, 430 mmol) 및 암모니아(농축, 18 mol/L, 191 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 5% 리튬 클로라이드, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(34 g, 94.1%)을 백색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 420, 422 *m/z* $[M+H]^+$

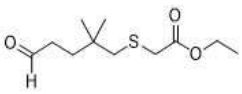
[1430] **중간체 88B: (2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올**



[1431]

[1432] 1,4-디옥산(800 mL) 및 물(100 mL) 중 (2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올(중간체 88A, 33 g, 78.5 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(24.19 g, 157 mmol), 세슘 카르보네이트(51.3 g, 158 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)-디클로라이드 디클로로메탄 착체(5.13 g, 6.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 아르곤 하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(400 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼(헥산: 에틸 아세테이트 = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(27 g, 93.6 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 368 *m/z* $[M+H]^+$.

[1433] **중간체 89: 에틸 2-((2,2-디메틸-5-옥소펜틸)티오)아세테이트**



[1434]

[1435] 디클로로메탄(60 mL) 및 디메틸술폭사이드(20 mL) 중 에틸 2-(5-하이드록시-2,2-디메틸-펜틸)술파닐아세테이트(중간체 89C, 2 g, 8.53 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 트리에틸아민(2.59 g, 25.6 mmol)을 첨가한 후 황 트리옥사이드 피리딘 착체(3.4 g, 21.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(50 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(1.98 g, 99.9%)을 무색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79(s, 1H), 4.19(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20(s, 2H), 2.45-2.39(m, 2H), 1.67-1.61(m, 4H), 1.36 - 1.21(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97(s, 6H).

[1436] **중간체 89A: S-(5-(벤질옥시)-2,2-디메틸펜틸) 에탄티오에이트**



[1437]

[1438] 디클로로메탄(60 mL) 중 5-(벤질옥시)-2,2-디메틸펜탄-1-올(2 g, 9 mmol) 및 트리에틸아민(1.82 g, 18 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드(2.06 g, 18 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 차가운 물(20 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 5-(벤질옥시)-2,2-디메틸펜틸 메탄술포네이트(2.6 g, 98.7% 수율)를 황색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

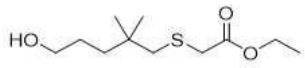
[1439] N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 위의 5-(벤질옥시)-2,2-디메틸펜틸 메탄술포네이트(2.6 g, 99%)의 교반된 용액에 칼륨 에탄티오에이트(5.13 g, 45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(2.2 g, 87.2%, 2 단계)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 281 *m/z* $[M+H]^+$.

[1440] **중간체 89B. 에틸 2-((5-(벤질옥시)-2,2-디메틸펜틸)티오)아세테이트**

[1441] 

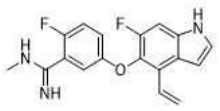
[1442] 에탄올(100 mL) 중 S-(5-벤질옥시-2,2-디메틸-펜틸) 에탄티오에이트(중간체 89A, 5 g, 17.8 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 나트륨 에톡사이드(1.82 g, 26.7 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 에틸 2-브로모아세테이트(4.47 g, 26.7 mmol)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 200 mL에 용해시켰다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(5 g, 86.4%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 325 *m/z* $[M+H]^+$.

[1443] **중간체 89C. 에틸 2-((5-하이드록시-2,2-디메틸펜틸)티오)아세테이트**

[1444] 

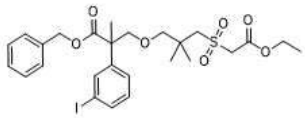
[1445] 디클로로메탄(80 mL) 중 에틸 2-((5-(벤질옥시)-2,2-디메틸펜틸)티오)아세테이트(중간체 89B, 4 g, 12.3 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 트리메틸실릴 요오다이드(4.93 g, 24.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(50 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 에틸 2-(5-하이드록시-2,2-디메틸-펜틸)술파닐아세테이트(2.34 g, 81% 수율)를 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.35 - 4.09(m, 2H), 3.76 - 3.52(m, 2H), 3.20(s, 2H), 2.62(s, 2H), 1.62 - 1.47(m, 2H), 1.44 - 1.32(m, 3H), 1.29(t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98(s, 6H).

[1446] **중간체 90: 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)-N-메틸벤즈이미다미드**

[1447] 

[1448] 톨루엔(200 mL) 중 메틸아민 하이드로클로라이드(30.1 g, 446 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 트리메틸알루미늄(헥산 중 2 M)(203 mL, 405 mmol)을 아르곤 하에 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 톨루엔(100 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 6-1, 6 g, 20.3 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(1000 mL)로 급랭시키고, 셀라이트를 통해 여과하여 침전물을 제거하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(2 x 600 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올(0.5% 농축 암모니아 함유)로 정제하여 표제 화합물(4 g, 60%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 328 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.48분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 022).

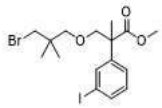
[1449] **중간체 91: 벤질 3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1450]

[1451] 메탄올(300 mL) 중 벤질 3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 91E, 7.7 g, 13.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(15.4 g, 12.5 mmol) 및 과산화수소(물 중 30%, 77 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하고, 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 티오술페이트 용액(100 mL), 물, 및 염수로 세척하였다. 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(7.8 g, 96% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 639 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.46분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 017).

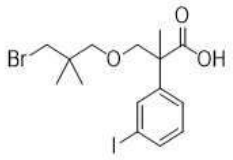
[1452] **중간체 91A: 메틸 3-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1453]

[1454] 테트라하이드로푸란(80 mL) 중 메틸 2-(3-요오도페닐)프로파노에이트(20.0 g, 68.9 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2M)(44.0 mL, 89.6 mmol)를 질소 하에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반한 다음, 1-브로모-3-(클로로메톡시)-2,2-디메틸프로판(22.3 g, 103 mol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온시키고 밤새 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(28 g, 76%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 469, 471 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.46분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

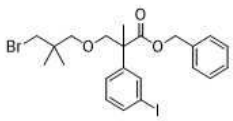
[1455] **중간체 91B: 3-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로판산**



[1456]

[1457] 테트라하이드로푸란(40 mL), 메탄올(40 mL) 및 물(40 mL) 중 메틸 3-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 91A, 15.9 g, 33.9 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 하이드록사이드(4.06 g, 169 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축하여 테트라하이드로푸란 및 메탄올을 제거하였다. 수성 잔류물을 3N 염산을 사용하여 산성화하여 pH ~4로 조정한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물(15.8 g, 황색 오일)을 추가 정제하지 않고 다음 단계 반응에 사용하였다. MS(ESI): 477, 479 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.60분, 순도: 75%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

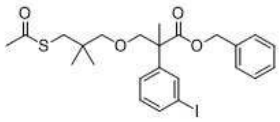
[1458] **중간체 91C: 벤질 3-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1459]

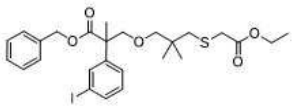
[1460] 아세톤(80 mL) 중 3-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로판산(중간체 91B, 24 g, 52.7 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(10.9 g, 79.1 mmol) 및 벤질 브로마이드(10.8 g, 63.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(25.7 g, 84%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 545, 547 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.53분, 순도: 91%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

[1461] **중간체 91D: 벤질 3-(3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트**

[1462] 

[1463] N,N-디메틸포름아미드(45 mL) 중 벤질 3-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 91C, 15.0 g, 27.5 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 티오아세테이트(9.43 g, 82.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(8.1 g, 48%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.53분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

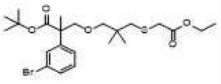
[1464] **중간체 91E: 벤질 3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트**

[1465] 

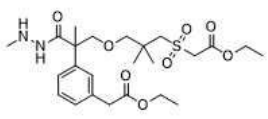
[1466] 에탄올(30 mL) 중 벤질 3-(3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 91D, 8 g, 14.8 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 에톡사이드(1.51 g, 22.2 mmol) 및 에틸 브로모아세테이트(3.21 g, 19.2 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(7.7 g, 78.3%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.61분, 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

[1467] 다음 중간체는 중간체 91E에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1468]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
91E-1		tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노에이트	503, 505

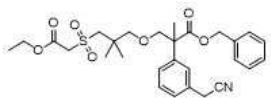
[1469] **중간체 92: 에틸 2-((3-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸-3-(2-메틸하이드라진일)-3-옥소프로폭시)-2,2-디메틸프로필)술포닐)아세테이트**

[1470] 

[1471] 에탄올(20 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-(시아노메틸)페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 92C, 2 g, 3.52 mmol)의 용액에 클로로(트리메틸)실란(11.5 g, 0.11 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하고 농축하였다. 잔류물을 포화 나

트륨 비카르보네이트(20 mL)와 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)과 합하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물(1.6 g, 88.2%)을 황색 오일로 수득하였다. 조질 화합물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 515 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.20분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

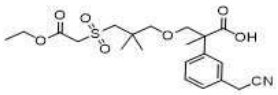
[1472] **중간체 92A: 벤질 2-(3-(시아노메틸)페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노에이트**



[1473]

[1474] 디메틸 술폭사이드(60 mL) 및 물(20 mL) 중 벤질 3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 91, 6.2 g, 10.1 mmol)의 탈기된(질소) 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸(3.0 g, 15.2 mmol), 칼륨 플루오라이드(1.75 g, 30.2 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.74 g, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 130℃에서 3시간 동안 질소 하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(3.0 g, 50%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 530 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.13분, 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

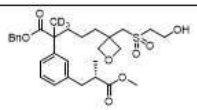
[1475] **중간체 92B: 2-(3-(시아노메틸)페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로판산**



[1476]

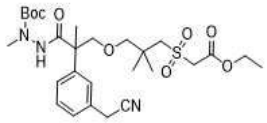
[1477] 에틸 아세테이트(50 mL) 중 벤질 2-(3-(시아노메틸)페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(중간체 92A, 3.4 g, 6.42 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 1.9 g)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 수소 풍선 하에 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물(2.8 g, 99%)을 무색 오일로 수득하였다. 조질을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 462 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.25분, 순도: 80%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[1478] 다음 중간체는 중간체 92B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
92B-1		벤질 5-(3-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2-(메틸-d3)펜타노에이트	564

[1479]

[1480] **중간체 92C: *Tert*-부틸 2-(2-(3-(시아노메틸)페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**

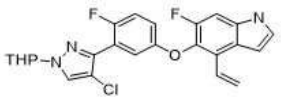


[1481]

[1482] 아세토니트릴(30 mL) 중 2-(3-(시아노메틸)페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로판산(중간체 92B, 2.8 g, 6.37 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(0.93 g, 6.37 mmol), 1-메틸이미다졸(1.83 g, 22.3 mmol), 및 클로로- N, N, N', N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(1.8 g, 6.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이

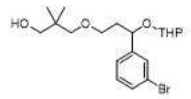
트 50 mL로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드(20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 내지 2:1)로 정제하여 조질 표제 화합물(2 g, 조질)을 황색 오일로 수득하였다. 이 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 590 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.01분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

[1483] **중간체 93: 5-(3-(4-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-4-비닐-1H-인돌**

[1484] 

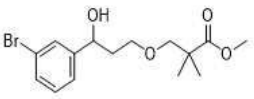
[1485] 테트라하이드로푸란/물(100 mL/25 mL) 중 5-(3-브로모-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-4-비닐-1H-인돌(중간체 20D, 8.0 g, 22.8 mol)의 교반된 용액에 4-클로로-1-테트라하이드로피란-2-일-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(10.7 g, 34.3 mmol), 세슘 카르보네이트(14.9 g, 45.7 mol) 및 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1.49 g, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 질소 하에 가열한 다음, 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5.2 g, 50%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 372 *m/z* $[M-THP]^+$, 체류 시간: 2.20분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 017).

[1486] **중간체 94: 3-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2,2-디메틸프로판-1-올**

[1487] 

[1488] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 메틸 3-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 94B, 4.80 g, 0.0112 mol)의 교반된 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(424 mg, 0.0112 mol)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 물 5 mL를 조심스럽게 첨가한 후, 15% 나트륨 하이드록사이드 5 mL, 및 물 20 mL를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 여과하였다. 여과액 케이크를 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여과액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물(4.10 g, 91%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 423, 425 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.29분, 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

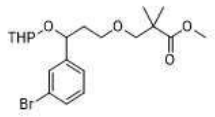
[1489] **중간체 94A: 메틸 3-(3-(3-브로모페닐)-3-하이드록시프로폭시)-2,2-디메틸프로파노에이트**

[1490] 

[1491] 테트라하이드로푸란(60 mL) 중 1-브로모-3-요오도-벤젠(7.21 g, 0.026 mol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 이소프로필 마그네슘 클로라이드-리튬 클로라이드(19.6 mL, 0.026 mol)를 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 메틸 2,2-디메틸-3-(3-옥소프로폭시)프로파노에이트(4.8 g, 0.026 mol)로 처리하고 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 6:1)로 정제하여 표제 화합물(4.8 g, 55%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 327, 329 *m/z* $[M+H-OH]^+$, 체류 시간: 2.07분, 순도: 94%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

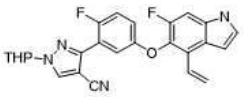
[1492] **중간체 94B: 메틸 3-(3-(3-브로모페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)-2,2-디메틸프로파노에**

이트

[1493] 

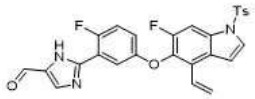
[1494] 디클로로메탄(50 mL) 중 메틸 3-(3-(3-브로모페닐)-3-하이드록시프로폭시)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 94A, 6.80 g, 0.0197 mol)의 교반된 용액에 2,3-디하이드로-4H-피란(2.25 mL, 0.0246 mol) 및 p-톨루엔술폰산(136 mg, 0.788 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(80 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물(4.80 g, 57%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 451, 453 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.39분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[1495] **중간체 95: 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴**

[1496] 

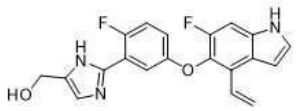
[1497] 1,4-디옥산(60 mL) 및 물(15 mL) 중 6-플루오로-5-[4-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]-4-비닐-1H-인돌(중간체 20, 5.8 g, 14.6 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-3-요오도-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸-4-카르보니트릴(5.75 g, 19.0 mol), 세슘 카르보네이트(9.51 g, 29.2 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]팔라듐 (II)(1.46 g, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.2 g, 64%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 447 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.15분, 순도: 83%(214 nm)(LC-MS 방법 013).

[1498] **중간체 96: 2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-카르발데하이드**

[1499] 

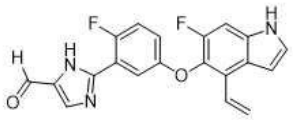
[1500] N,N-디메틸포름아미드(84 mL) 중 2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-카르발데하이드(중간체 96B, 4.2 g, 0.0115 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(1.15 g, 0.0288 mmol, 60%)를 질소 하에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 토실 클로라이드(5.5 g, 0.029 mmol)로 조금씩 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드(150 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 생성물(4.4 g, 74%)을 옅은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 520 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.54분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[1501] **중간체 96A: (2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올**

[1502] 

[1503] N-메틸 피롤리디논(55 mL) 중 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드(중간체 10-3, 5.5 g, 0.0176 mol)의 교반된 용액에 암모늄 클로라이드(3.73 g, 0.070 mol), 농축 암모니아(55 mL) 및 1,3-디하이드록시프로판-2-온(2.37 g, 0.026 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트: 1/2)로 정제하여 표제 화합물(5.8 g, 90%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 368 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.01분, 순도: 92%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

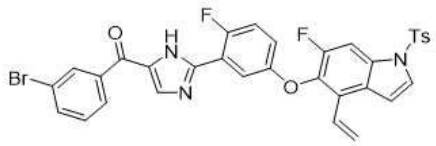
[1504] **중간체 96B: 2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-카르발데하이드**



[1505]

[1506] 테트라하이드로푸란(88 mL) 중 (2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올(중간체 96A, 4.4 g, 0.012 mol)의 교반된 용액에 망간 디옥사이드(10.44 g, 0.12 mol)를 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(3.8 g, 87%)을 갈색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 366 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.31분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

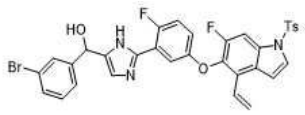
[1507] **중간체 97: (3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메타논**



[1508]

[1509] 디클로로메탄(50 mL) 중 (3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올(중간체 97A, 3.75 g, 5.54 mmol)의 교반된 용액에 망간 디옥사이드(4.82 g, 55.4 mmol)를 질소 하에 한번에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 화합물(3.4 g, 91%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 674, 676 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.51분, 순도: 94%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

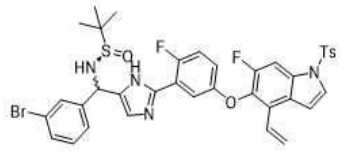
[1510] **중간체 97A. (3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올**



[1511]

[1512] 테트라하이드로푸란(40 mL) 중 1-브로모-3-요오도-벤젠(10.9 g, 38.5 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 n-부틸 리튬(15.4 mL, 38.5 mmol, 헥산 중 2.5M)을 질소 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-카르발데하이드(중간체 96, 4.0 g, 7.7 mmol)로 -78℃에서 적가 처리하였다. 이 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 용액을 포화 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)으로 급랭시키고, 실온으로 가온시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 화합물(3.75 g, 72%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 676, 678 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.15분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

[1513] **중간체 98(98B 및 98C): (R)-N-((3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 부분입체이성질체 1(중간체 98B) 및 2(중간체 98C)**



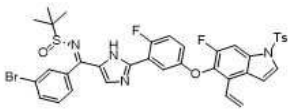
[1514]

[1515] 메탄올(50 mL) 중 (R,E)-N-((3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드(중간체 98A, 4.0 g, 5.1 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(388 mg, 6.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(60 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)로 정제하여 중간체 98B로 지정된 첫번째 용리액(800 mg, 수율 20%)을 밝은 황색 고체로 수득하고; 중간체 98C로 지정된 두번째 용리액(600 mg, 수율 15%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[1516] 중간체 98B: MS(ESI): 779, 781 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.31분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

[1517] 중간체 98C: MS(ESI): 779, 781 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.33분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

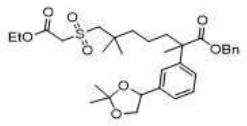
[1518] **중간체 98A: (R,E)-N-((3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드**



[1519]

[1520] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 (3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메타논(중간체 97, 4 g, 6 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀아미드(1.08 g, 9 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 테트라에톡시 티타늄 (IV)(2.7 g, 12 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 40시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드(200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(80 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(4.6 g, 조질)을 황색 고체로 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 777 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.68분, 순도: 40%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

[1521] **중간체 99: 벤질 2-(3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

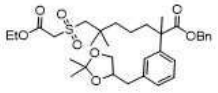


[1522]

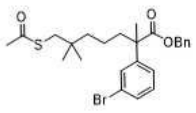
[1523] 아세톤(20 mL) 중 벤질 2-(3-(1,2-디하이드록시에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 99D, 4 g, 7.29 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술폰산(0.126 g, 0.729 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(80 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 80 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(2.9 g, 68%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 611 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.32분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

[1524] 다음 중간체는 중간체 99, 및/또는 중간체 99A 내지 99D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1525]

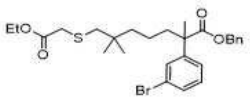
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
99-1		벤질 2-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	603

[1526] **중간체 99A: 벤질 7-(아세틸티오)-2-(3-브로모페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1527] 

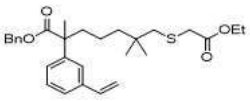
[1528] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 트리페닐포스핀(48.99 g, 0.187 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(32.8 mL, 0.187 mol)를 적가하였다. 혼합물을 백색 고체가 형성될 때까지 이 온도에서 교반하였다. 그런 다음 반응물을 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 벤질 2-(3-브로모페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 41, 27 g, 62.5 mmol) 및 티오아세트산(14.25 g, 0.187 mol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1)로 정제하여 표제 화합물(20 g, 88%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 513, 515 *m/z* [M+Na]$^+$, 체류 시간: 2.59분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[1529] **중간체 99B: 벤질 2-(3-브로모페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1530] 

[1531] 에탄올(100 mL) 중 벤질 7-(아세틸티오)-2-(3-브로모페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 99A, 20 g, 40.82 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 에틸 브로모아세테이트(10.22 g, 61.22 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(4.16 g, 61.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 물(300 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1)로 정제하여 표제 화합물(19 g, 87%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 557, 559 *m/z* [M+Na]$^+$, 체류 시간: 2.56분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

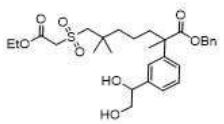
[1532] **중간체 99C: 벤질 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,6,6-트리메틸-2-(3-비닐페닐)헵타노에이트**

[1533] 

[1534] 1,4-디옥산(30 mL) 및 물(6 mL) 중 벤질 2-(3-브로모페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 99B, 6 g, 11.2 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 4,4,5-트리메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(2.35 g, 16.8 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(820 mg, 1.12 mmol) 및 세슘 카르보네이트(7.30 g, 22.4 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1)로 정제하여 표제 화합물(4.00 g, 74.0%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 505 *m/z* [M+Na]$^+$, 체류 시간: 2.50분, 순도: 87%(214 nm)(LC-MS

방법 011).

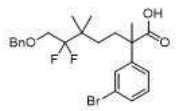
[1535] **중간체 99D: 벤질 2-(3-(1,2-디하이드록시에틸)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1536]

[1537] 아세톤(20 mL) 중 벤질 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,6,6-트리메틸-2-(3-비닐페닐)헵타노에이트(중간체 99C, 4 g, 8.29 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 오스뮴 테트라옥사이드 디하이드레이트(122 mg, 0.331 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(물 중 50%, 19.4 g, 0.0829 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(4.0 g, 88.0%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 571 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: 50%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

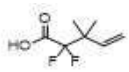
[1538] **중간체 100: 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-6,6-디플루오로-2,5,5-트리메틸헵탄산**



[1539]

[1540] 리튬 하이드록사이드 [테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 중 0.2M, 250 mL] 중 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-6,6-디플루오로-2,5,5-트리메틸헵타노에이트(중간체 100F, 4.7 g, 9.72 mmol)의 혼합물을 45℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축하여 메탄올 및 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 수성 잔류물을 1N 염산(100 mL)을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 표제 화합물(4.5 g, 수율 98.6%)을 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 491 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.73분, 순도: 92%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[1541] **중간체 100A: 2,2-디플루오로-3,3-디메틸펜트-4-엔산**

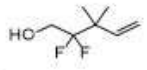


[1542]

[1543] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-메톡시-에탄올(15 g, 115 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 칼륨 카르보네이트(39.8 g, 288 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(1.86 g, 5.77 mmol), 및 1-브로모-3-메틸부트-2-엔(14.6 mL, 127 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과액을 농축하여 3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메톡시에톡시)부트-2-엔(20 g)을 수득하였다.

[1544] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 위의 3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로-1-메톡시에톡시)부트-2-엔(20 g, 101 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 101 mL, 252 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(200 mL)로 급랭시키고 실온에서 추가 시간 동안 교반하였다. 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(8.4 g, 200 mmol) 및 메탄올(100 mL)로 처리하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 테트라하이드로푸란 및 메탄올을 제거하였다. 수성 잔류물을 석유 에테르(3 x 100 mL)로 세척한 다음, 농축 염산을 사용하여 pH ~ 3으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(9.5 g, 수율 50% 2 단계)을 오일로 수득하였다. 이 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.49(s, 1H), 5.97-5.84(m, 1H), 5.23-5.17(m, 1H), 5.17-5.14(m, 1H), 1.14(s, 6H) ppm.

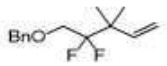
[1545] **중간체 100B: 2,2-디플루오로-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-올**



[1546]

[1547] 테트라하이드로푸란(220 mL) 중 2,2-디플루오로-3,3-디메틸펜트-4-엔산(중간체 100A, 9.5 g, 57.9 mmol)의 교반된 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(4.4 g, 116 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 다음, 얼음물로 냉각시키고, 에틸 에테르 300 mL로 희석하고, 나트륨 술페이트 데카하이드레이트 80 g으로 천천히 처리하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(7.7 g, 80%)을 오일로 수득하였고, 이는 10% 테트라하이드로푸란을 함유하였다. 화합물의 휘발성으로 인해 추가 정제를 수행하지 않았다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 5.93(dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.25(t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15(d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.13(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64(dt, J = 15.6, 6.4 Hz, 2H), 1.10(s, 6H) ppm.

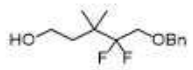
[1548] **중간체 100C: (((2,2-디플루오로-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-일)옥시)메틸)벤젠**



[1549]

[1550] N,N-디메틸포름아미드(150 mL) 중 2,2-디플루오로-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-올(중간체 100B, 7.7 g, 10% 테트라하이드로푸란 함유)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 2.77g)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 벤질 브로마이드(8.8 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(500 mL)로 급랭시키고, 석유 에테르(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10.5 g, 순도 90% 10%의 벤질 브로마이드 함유, 수율 85%)을 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28(m, 5H), 5.96(dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.13(d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.12(d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.70(t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.18(s, 6H) ppm.

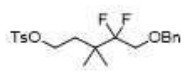
[1551] **중간체 100D: 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸펜탄-1-올**



[1552]

[1553] 테트라하이드로푸란(130 mL 중 (((2,2-디플루오로-3,3-디메틸펜트-4-엔-1-일)옥시)메틸)벤젠(중간체 100C, 10.5 g, 순도 90%)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 9-BBN의 용액(테트라하이드로푸란 중 0.5M, 236 mL)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, 2M 나트륨 하이드록사이드(177 mL)로 처리한 후, 30% 과산화수소(157 mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(4 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 나트륨 술파이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(9.52 g, 84%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 259 m/z $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 014).

[1554] **중간체 100E: 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸펜틸 4-메틸벤젠술포네이트**

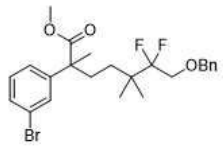


[1555]

[1556] 디클로로메탄(150 mL) 중 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸펜탄-1-올(중간체 100D, 9.52 g, 36.9 mmol)의 교반된 용액에 토실 클로라이드(10.5 g, 49.8 mmol), 트리에틸아민(10.3 mL, 73.7 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(450 mg, 3.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중

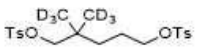
0-20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(12 g, 79%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 435 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.30분, 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

[1557] **중간체 100F: 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-6,6-디플루오로-2,5,5-트리메틸헵타노에이트**

[1558] 

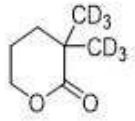
[1559] 테트라하이드로푸란(60 mL) 중 5-(벤질옥시)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸펜틸 4-메틸벤젠술포네이트(중간체 100E, 8.25 g, 20 mmol) 및 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(5.35 g, 22 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중 2M, 13 mL, 26 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(150 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.7 g, 49%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 505, 507 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.40분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 013).

[1560] **중간체 101: 2,2-비스(메틸-d_3)펜탄-1,5-디일 비스(4-메틸벤젠술포네이트)**

[1561] 

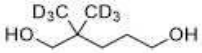
[1562] 피리딘(50 mL) 중 2,2-비스(메틸-d_3)펜탄-1,5-디올(중간체 101B, 4 g, 29 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드(13.8 g, 72.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 얼음물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1N 염산(2 x 100 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(8 g, 62%)을 수득하였다. MS(ESI): 469 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.57분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[1563] **중간체 101A: 3,3-비스(메틸-d_3)테트라하이드로-2H-피란-2-온**

[1564] 

[1565] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-2-온(10 g, 100 mmol) 및 요오도메탄-d_3(43.4 g, 300 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 헥사메틸디실라지드(테트라하이드로푸란 중 1.6 M, 187 mL, 300 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 용액(200 mL)으로 처리하고 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6 g, 45%)을 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.2(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.76-1.71(m, 2H), 1.51-1.43(m, 2H) ppm.

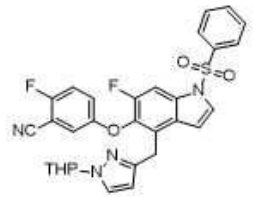
[1566] **중간체 101B: 2,2-비스(메틸-d_3)펜탄-1,5-디올**

[1567] 

[1568] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 3,3-비스(메틸-d_3)테트라하이드로-2H-피란-2-온(중간체 101A, 6 g, 44.7 mmol)

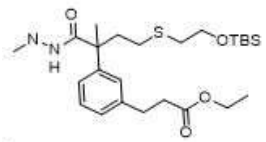
의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(2 g, 53.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반한 다음 0℃로 냉각시켰다. 용액을 물 2 mL로 조심스럽게 처리한 다음, 15% NaOH 용액(2 mL)으로 처리한 후, 물 6 mL로 처리하고, 15분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 마그네슘 술페이트로 건조시키고 농축하여 표제 화합물(4 g, 65%)을 조질 생성물로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.32(s, 2H), 1.55-1.49(m, 2H), 1.33-1.28(m, 2H) ppm.

[1569] **중간체 102: 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-(페닐술포닐)-4-((1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴**

[1570] 

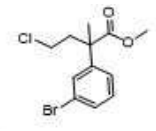
[1571] 톨루엔/에탄올 = 5/2(150 mL) 중 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 13, 12 g, 23.8 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(26.5 g, 96.4 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.76 g, 2.38 mmol), 및 나트륨 카르보네이트 용액(7.5 g, 71.5 mmol, 물 중 20%)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(500 ml)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 리튬 클로라이드 용액, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(8.0 g, 58%)을 수득하였다. MS(ESI): 597 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.26분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

[1572] **중간체 103: 에틸 3-(3-(5,12,12,13,13-펜타메틸-4-옥소-11-옥사-8-티아-2,3-디아자-12-실라테트라데칸-5-일)페닐)프로파노에이트**

[1573] 

[1574] 에탄올(50 mL) 중 벤질 (E)-5-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,5,12,12,13,13-헥사메틸-4-옥소-11-옥사-8-티아-2,3-디아자-12-실라테트라데카노에이트(중간체 103E, 7.16 mmol, 4.5 g)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 1.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 4시간 동안 수소 풍선 하에 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(3 g, 85%)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 497 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.43분, 순도: 85%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

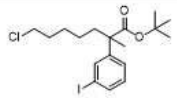
[1575] **중간체 103A: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-클로로-2-메틸부타노에이트**

[1576] 

[1577] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(25 g, 100 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(49 mL, 테트라하이드로푸란 중 2.5 M)를 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 1-브로모-2-클로로-에탄(14.7 g, 10.0 mmol)으로 처리하였다. 용액을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(100 mL), 물(500 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 리튬 클로라이드, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(28 g, 89%)을 수득하였다.

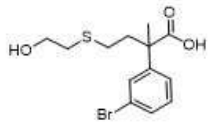
MS(ESI): 307 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.24분, 순도: 62%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

[1578] 다음 중간체는 중간체 103A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
103A-1		tert-부틸 7-클로로-2-(3-요오도페닐)-2-메틸헵타노에이트	459 *m/z* $[M+H]^+$; RT: 2.64분; (LC-MS 방법 003)

[1579]

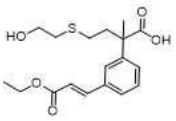
[1580] **중간체 103B: 2-(3-브로모페닐)-4-((2-하이드록시에틸)티오)-2-메틸부탄산**



[1581]

[1582] 에탄올 300 mL 및 물 100 mL 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-클로로-2-메틸부타노에이트(중간체 103A, 28 g, 91.6 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드록사이드(8 g, 200 mmol) 및 2-메르캅토에탄올(21.5 g, 285 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 나트륨 하이드록사이드 용액의 또 다른 부분(12 g, 300 mmol, 물 100 mL 중)으로 처리하였다. 용액을 70℃에서 추가 시간 동안 교반한 다음, 농축하여 에탄올을 제거하였다. 수성 잔류물을 6 M 염산 100 mL를 사용하여 pH ~ 2로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래프로 정제하여 표제 화합물(24 g, 80%)을 수득하였다. MS(ESI): 355, 357 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

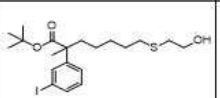
[1583] **중간체 103C: (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-4-((2-하이드록시에틸)티오)-2-메틸부탄산**



[1584]

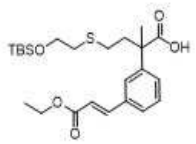
[1585] N-메틸 피롤리돈(100 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-4-((2-하이드록시에틸)티오)-2-메틸부탄산(중간체 103B, 15.0 g, 45 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 아크릴레이트(9 g, 90 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(1.0 g, 4.5 mmol), 트리-o-톨릴포스판(4.11 g, 13.5 mmol) 및 트리에틸아민(22.8 g, 225 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 1 M 염산 300 mL로 급랭시키고 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 200 mL)과 합한 분리된 유기 층을 포화 리튬 클로라이드, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12 g, 80%)을 수득하였다. MS(ESI): 375 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: 80%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

[1586] 다음 중간체는 중간체 103B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
103B-1		tert-부틸 7-((2-하이드록시에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2-메틸헵타노에이트	501 *m/z* $[M+H]^+$; RT: 2.18분; (LC-MS 방법 003)

[1587]

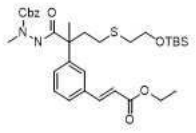
[1588] **중간체 103D: (E)-4-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-메틸부탄산**



[1589]

[1590] 디클로로메탄(100 mL) 중 (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-4-((2-하이드록시에틸)티오)-2-메틸부탄산(중간체 103C, 9.0 g, 25.5 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(15.4 g, 10 mmol) 및 트리에틸아민(15.5 g, 155 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 에탄올(100 mL) 및 물(20 mL)로 급랭시키고 추가 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 물(1 L)과 에틸 아세테이트(300 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 250 mL)과 합한 분리된 유기 층을 포화 리튬 클로라이드, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12 g, 75%)을 수득하였다. MS(ESI): 489 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.49분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

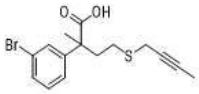
[1591] **중간체 103E: 벤질 (E)-5-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,5,12,12,13,13-헥사메틸-4-옥소-11-옥사-8-티아-2,3-디아자-12-실라테트라데카노에이트**



[1592]

[1593] 아세토니트릴(50 mL) 중 (E)-4-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-메틸부탄산(중간체 103D, 6 g, 9.64 mmol)의 교반된 용액에 벤질 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(2.61 g, 14.5 mmol), 1-메틸이미다졸(2.37 g, 28.9 mmol), 및 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로 포스페이트(2.71 g, 9.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 분리된 유기 층을 포화 리튬 클로라이드으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.5 g, 75%)을 수득하였다. MS(ESI): 651 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.66분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

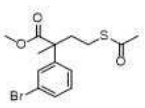
[1594] **중간체 104: 2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)-2-메틸부탄산**



[1595]

[1596] 메탄올(30 mL) 및 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)-2-메틸부타노에이트(중간체 104B, 5 g, 13.8 mmol)의 교반된 용액에 물(15 mL) 중 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.74 g, 41.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물에 물(100 mL)을 첨가하고, 1 N 염산을 사용하여 pH ~ 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(4.37 g, 90%)을 밝은 황색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 363, 365 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.49분, 순도: 95%(254 nm).

[1597] **중간체 104A: 메틸 4-(아세틸티오)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트**

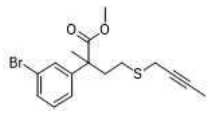


[1598]

[1599] N,N-디메틸포름아미드(80 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-클로로-2-메틸부타노에이트(중간체 103A, 7 g, 21.8 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 에탄티오에이트(5.02 g, 43.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한

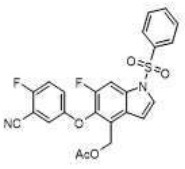
다음, 물(500 mL)과 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 150 mL)과 합한 분리된 유기 층을 5% 리튬 클로라이드 용액(2 x 50 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(5.9 g, 84%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 345, 347 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.24분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 012).

[1600] **중간체 104B: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)-2-메틸부타노에이트**

[1601] 

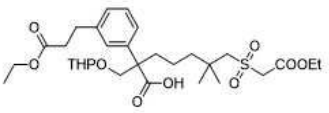
[1602] 메탄올(80 mL) 중 메틸 4-(아세틸티오)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 104A, 5.9 g, 16.9 mmol) 및 1-브로모부트-2-인(3.55 g, 25.4 mmol)의 교반된 용액에 메탄올(6.77 mL, 33.8 mmol) 중 나트륨 메톡사이드의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 얼음물(300 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(5 g, 82%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 355, 357 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.24분, 순도: 98%(214 nm).

[1603] **중간체 105: (5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸 아세테이트**

[1604] 

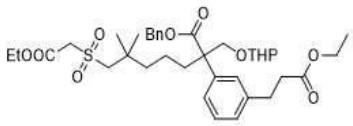
[1605] 디옥산(100 mL) 중 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 13, 7 g, 12.5 mmol)의 용액에 칼륨 아세테이트(3.69 g, 37.6 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(4.1 g, 66%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.20분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 012)

[1606] **중간체 106: 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵탄산**

[1607] 

[1608] 에탄올(10 mL) 중 벤질 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵타노에이트(중간체 106A, 505 mg, 0.733 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(100 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(410 mg, 93.4%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 621 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.89분, 순도: 95%(254 nm). (LC-MS 방법 023).

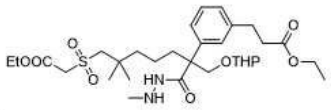
[1609] **중간체 106A: 벤질 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵타노에이트**



[1610]

[1611] 디클로로메탄(10 mL) 중 벤질 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸헵타노에이트(중간체 41-12, 482 mg, 0.797 mmol)의 교반된 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(0.091 mL, 0.996 mmol) 및 p-톨루엔술폰산(5.5 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(505 mg, 92.0%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 711 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.15분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 023).

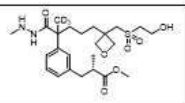
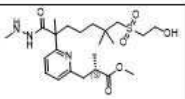
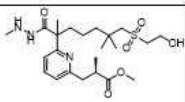
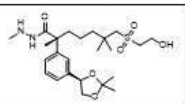
[1612] **중간체 107: 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트**



[1613]

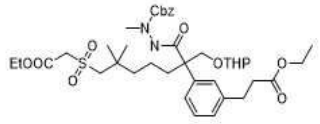
[1614] 에탄올(100 mL) 중 벤질 2-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 107A, 5.5 g, 7.23 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(1 g, 10%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(4.2 g, 92.7%)을 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 627 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.15분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 023).

[1615] 다음 중간체는 중간체 107에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
107-1		메틸 (2S)-3-(3-(5-(3-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)펜탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트	502
107-2		메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트	486
107-3		메틸 (2R)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트	486
107-4		(R)-2-(3-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드	485 [M+H] RT: 1.42분 (LC-MS 방법 17)

[1616]

[1617] **중간체 107A: 벤질 2-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**

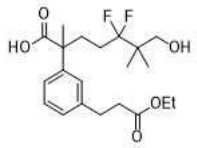


[1618]

[1619] 아세토니트릴(10 mL) 중 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-6,6-디메틸-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵탄산(중간체 106, 420 mg, 0.7 mmol)의 교반된 용액에 벤질 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(139 mg, 0.77 mmol), 1-메틸이미다졸(202 mg, 2.46 mmol) 및 클로로-*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(197 mg, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간

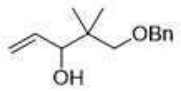
동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 30 mL), 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(470 mg, 88.1%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 783 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.02분, 순도: 96%(254 nm). (LC-MS 방법 023).

[1620] **중간체 108: 2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-5,5-디플루오로-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산**

[1621] 

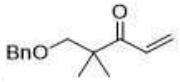
[1622] 에탄올(20 mL) 중 (E)-7-(벤질옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-5,5-디플루오로-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 108G, 0.57g, 1.17mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 0.26 g)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선 하에 50℃에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(0.37 g, 79%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 423 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.23분, 순도: 37%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1623] **중간체 108A: 5-(벤질옥시)-4,4-디메틸펜트-1-엔-3-올**

[1624] 

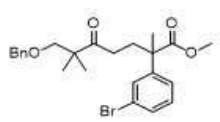
[1625] 건조 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 3-(벤질옥시)-2,2-디메틸프로파날(24 g, 125 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 비닐 마그네슘 브로마이드(테트라하이드로푸란 중 1M, 162 mL, 162 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 이 온도에서 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드(800 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(4 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(26 g, 95%)을 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.26(m, 5H), 5.93-5.85(m, 1H), 5.27(d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.18(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 3.96(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.41(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.29(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.98(s, 3H), 0.90(s, 3H) ppm.

[1626] **중간체 108B. 5-(벤질옥시)-4,4-디메틸펜트-1-엔-3-온**

[1627] 

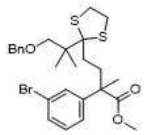
[1628] 디클로로메탄(200 mL) 중 옥살릴 클로라이드(16.2 g, 127 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 디클로로메탄(50 mL) 중 디메틸 술폭사이드(24 g, 255 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(50 mL) 중 5-(벤질옥시)-4,4-디메틸펜트-1-엔-3-올(중간체 108A, 20.8 g, 94.4 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하고, 트리에틸아민(38.2 g, 378 mmol)으로 적가 처리하고, 추가 0.5시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(14.1 g, 68%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 219 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.35분, 순도: 86%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1629] **중간체 108C: 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-2,6,6-트리메틸-5-옥소헵타노에이트**

[1630] 

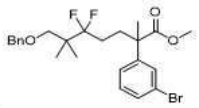
[1631] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)프로파노에이트(12 g, 49.4 mmol)의 교반되고 냉각된(-78 ℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2 M, 27 mL, 54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 1시간 동안 교반하고, 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 5-(벤질옥시)-4,4-디메틸펜트-1-엔-3-온(중간체 108B, 12.8 g, 58.6 mmol)의 용액으로 적가 처리한 다음, 실온으로 천천히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 암모늄 클로라이드(500 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10.5 g, 46%, 메틸 및 에틸 에스테르의 혼합물)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 461, 463 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.65분, 순도: 32%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[1632] **중간체 108D: 메틸 4-(2-(1-(벤질옥시)-2-메틸프로판-2-일)-1,3-디티올란-2-일)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트**

[1633] 

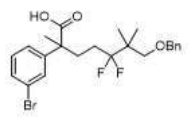
[1634] 디클로로메탄(250 mL) 중 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-2,6,6-트리메틸-5-옥소헵타노에이트(중간체 108C, 9.5 g, 20.6 mmol, 메틸 및 에틸 에스테르의 혼합물) 및 1,2-에탄디티올(5.18 mL, 61.8 mmol)의 교반된 용액에 보론 트리플루오라이드 에테레이트(6.86 mL, 55.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(150 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.1 g, 37%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI)(메틸 에스테르): 559, 561 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 31%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[1635] **중간체 108E: 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1636] 

[1637] 디클로로메탄(120 mL) 중 N-요오도숙신이미드(6.86 g, 30.5 mmol)의 교반되고 냉각된(-30℃) 용액에 수소 플루오라이드-피리딘(8.25 mL, 91.5 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 -30℃에서 교반한 다음, 디클로로메탄(15 mL) 중 메틸 4-(2-(1-(벤질옥시)-2-메틸프로판-2-일)-1,3-디티올란-2-일)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 108D, 4.1 g, 7.63 mmol)의 용액으로 적가 처리하고 -30℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 나트륨 비카르보네이트(100 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 나트륨 티오술페이트(2 x 30 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 혼합물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 컬럼, 석유 중 0~30%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(960 mg, 26%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 505 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.71분, 순도: 19%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

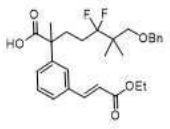
[1638] **중간체 108F: 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2,6,6-트리메틸헵탄산**

[1639] 

[1640] 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 중 0.2 M, 50 mL)의 용액 중 메틸 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 108E, 960 mg, 2 mmol)의 혼합물을 45℃에서 6시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 1N 하이드로클로라이드(12 mL)를 사용하여 pH ~ 2로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조

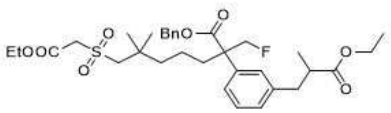
시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(905 mg, 97%)을 오일로 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 491 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.57분, 순도: 63%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1641] **중간체 108G: (E)-7-(벤질옥시)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-5,5-디플루오로-2,6,6-트리메틸헵탄산**

[1642] 

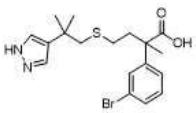
[1643] N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 7-(벤질옥시)-2-(3-브로모페닐)-5,5-디플루오로-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 108F, 905 mg, 1.93 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 트리스(o-톨릴)포스핀(176 mg, 0.578 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(44 mg, 0.193 mmol), 에틸 아크릴레이트(1.26 mL, 11.56 mmol), 및 트리에틸아민(1.34 mL, 9.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1 N 하이드로클로라이드(50 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(0.57 g, 60%)을 오일로 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 사용하였다. MS(ESI): 511 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.07분, 순도: 91%(214 nm). (LC-MS 방법 011).

[1644] **중간체 109: 벤질 2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(플루오로메틸)-6,6-디메틸헵타노에이트**

[1645] 

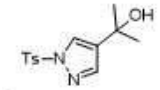
[1646] 디클로로메탄(60 mL) 중 벤질 2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸헵타노에이트(중간체 41-14, 5.0 g, 8.08 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 디에틸아미노술푸르 트리플루오라이드(3.91 g, 24.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 0℃로 가온시키고 추가 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 나트륨 비카르보네이트(100 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.0 g, 60%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 621 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.93분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 028).

[1647] **중간체 110: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-4-((2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)프로필)티오)부탄산**

[1648] 

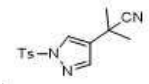
[1649] 메탄올(30 mL) 및 물(6 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-4-((2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)프로필)티오)부타노에이트(중간체 110G, 2.9 g, 6.8 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.43 g, 34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 5-6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g, 93%)을 수득하였다. MS(ESI): 411, 413 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.23분, 순도: 73%(254 nm). (LC-MS 방법 014).

[1650] **중간체 110A: 2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로판-2-올**

[1651] 

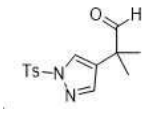
[1652] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 에틸 1-토실-1H-피라졸-4-카르복실레이트(45 g, 0.153 mol) 중 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(테트라하이드로푸란 중 2 M, 153 mL, 0.459 mol)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드 300 mL로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1.5:1)로 정제하여 표제 화합물(28 g, 65%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 281 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: 93%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1653] **중간체 110B: 2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로판니트릴**

[1654] 

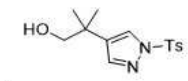
[1655] 디클로로메탄(100 mL) 중 2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로판-2-올(중간체 110A, 28 g, 0.0999 mol)의 교반된 용액에 인듐 (III) 브로마이드(3.54 g, 9.99 mmol) 및 트리메틸실릴시아나이드(37.5 mL, 0.3 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 200 mL로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(18 g, 62.3%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 290 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 91%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1656] **중간체 110C: 2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로파날**

[1657] 

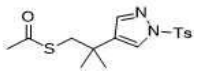
[1658] 디클로로메탄(100 mL) 중 2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로판니트릴(중간체 110B, 13 g, 0.045 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(헥산 중 1 M, 53.9 mL, 0.0539 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 0℃에서 교반하고, 염산 용액(1 M, 100 mL)으로 급랭시키고, 추가 30분 동안 교반하였다. 용액을 디클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(13 g, 99%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 293 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.79분, 순도: 60%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1659] **중간체 110D: 2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로판-1-올**

[1660] 

[1661] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로파날(중간체 110C, 13 g, 44.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 보로하이드라이드(1.68 g, 44.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물 200 mL로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1.5:1)로 정제하여 표제 화합물(8.5 g, 64.9%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 295 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

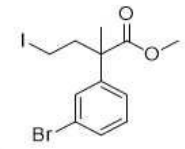
[1662] **중간체 110E. S-(2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로필) 에탄티오에이트**



[1663]

[1664] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 트리페닐포스핀(10.7 g, 40.8 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디포르메이트(8.03 mL, 40.8 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 백색 고체가 형성될 때까지 0℃에서 교반하였다. 백색 현탁액에 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로판-1-올(중간체 110D, 4 g, 13.6 mmol) 및 티올아세트산(2.9 mL, 40.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 25℃로 가온시키고 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 120 mL로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 120 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(3.5 g, 73%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 353 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.91분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

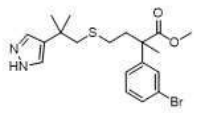
[1665] **중간체 110F: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-요오도-2-메틸부타노에이트**



[1666]

[1667] 아세톤(20 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트(700 mg, 2 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드(0.899 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르(100 mL) 및 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =9:1)로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 88.2%)을 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 397, 399 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.09분, 순도: 80%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

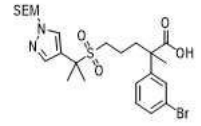
[1668] **중간체 110G: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-요오도-2-메틸부타노에이트**



[1669]

[1670] 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-요오도-2-메틸-부타노에이트(중간체 110F, 10.3 g, 26 mmol)의 교반된 용액에 S-(2-메틸-2-(1-토실-1H-피라졸-4-일)프로필) 에탄티오에이트(중간체 110E, 7 g, 20 mmol) 및 칼륨 tert-부톡사이드(6.7 g, 60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(200 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.9 g, 34%)을 수득하였다. MS(ESI): 425, 427 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.37분, 순도: 83%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

[1671] **중간체 111: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄산**

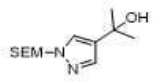


[1672]

[1673] 메탄올(200 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)티오)펜탄산(중간체 111D, 16 g, 26.6 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(물 중 30%, 43 mL) 및 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(16 g)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 1N 염산 200 mL 및

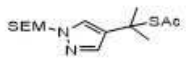
물 100 mL로 산성화하였다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(13 g, 90%)을 수득하였다. MS(ESI): 573, 575 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 022).

[1674] **중간체 111A: 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-올**

[1675] 

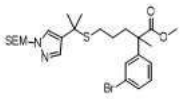
[1676] 실온에서 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(15 g, 55.5 mmol)의 교반된 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(테트라하이드로푸란 중 2.5 M, 66.6 mL, 166.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 리튬 클로라이드로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(10.2 g, 72%)을 수득하였다. MS(ESI): 257 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 022).

[1677] **중간체 111B: S-(2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일) 에탄티오에이트**

[1678] 

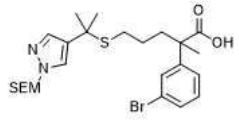
[1679] 디클로로메탄(300 mL) 중 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-올(중간체 111A, 10.2 g, 39.8 mmol) 및 에탄티오 S-산(9.07 g, 119 mmol)의 교반된 용액에 보론 트리플루오라이드 에틸 에테르 착체(5.65 g, 39.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(100 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 조질 표제 화합물(12.5 g, 100%)을 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 315 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.26분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 022).

[1680] **중간체 111C: 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)티오)펜타노에이트**

[1681] 

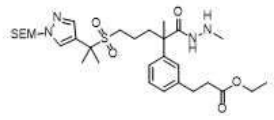
[1682] 메탄올 1 L 중 S-(2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일) 에탄티오에이트(중간체 111B, 13 g, 41.2 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 칼륨 하이드록사이드(4.62 g, 82.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 메틸 5-브로모-2-(3-브로모페닐)-2-메틸-펜타노에이트(중간체 16-8, 15 g, 41.2 mmol)로 처리하였다. 용액을 16시간 동안 35℃에서 교반하고, 포화 나트륨 수소 카르보네이트(1 L)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(25 g)을 수득하였다. 이 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 555, 557 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.92분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 010).

[1683] **중간체 111D: 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)티오)펜탄산**

[1684] 

[1685] 0.2 M 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란: 메탄올: 물 = 3:1:1 중, 562 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)티오)펜타노에이트(중간체 111C, 25 g, 조질)의 혼합물을 45℃에서 4일 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 1 N 염산 150 mL로 산성화하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(20 g, 2 단계 동안 70%)을 수득하였다. MS(ESI): 541, 543 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.37분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 022).

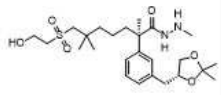
[1686] **중간체 112: 에틸 3-(3-(2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트**

[1687] 

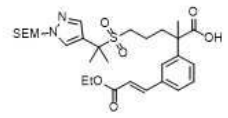
[1688] 에탄올(10 mL) 중 벤질 (E)-2-(2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 112B, 7.0 g, 9.27 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 2.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물(5.0 g, 86%)을 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 623 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.03분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 022).

[1689] 다음 중간체는 중간체 112에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1690]

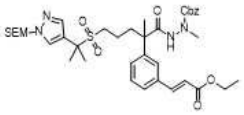
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
112-1		(R)-2-(3-(((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(1,3-디옥솔란에 대해 부분입체-혼합물~7:3 R:S)	499 $[M+H]^+$; RT: 1.42분 (LC-MS 방법 16)

[1691] **중간체 112A: (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄산**

[1692] 

[1693] 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(25 ml) 중 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄산(중간체 111, 15 g, 26.1 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(7.09 g, 31.4 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(1.91 g, 2.61 mmol) 및 세슘 카르보네이트(17 g, 52.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 300 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(13 g, 90%)을 수득하였다. MS(ESI): 593 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 90%(254 nm). (LC-MS 방법 022).

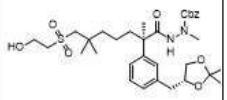
[1694] **중간체 112B: 벤질 (E)-2-(2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1695]

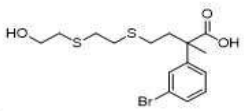
[1696] 아세토니트릴(50 mL) 중 (E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2-메틸-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄산(중간체 112A, 6 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 1-메틸이미다졸(2.49 g, 3 mmol), N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(2.84 g, 10 mmol) 및 벤질 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(2.74 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(7.0 g, 92%)을 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.23분, 순도: 90%(254 nm). (LC-MS 방법 022).

[1697] 다음 중간체는 중간체 112B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
112B-1		벤질 2-((R)-2-(3-(((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(1,3-디옥솔란에 대해 부분입체-혼합물~7:3 R:S)	655 $[M+Na]^+$; RT: 1.52분 (LC-MS 방법 16)

[1698]

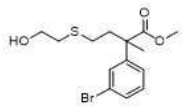
[1699] **중간체 113: 2-(3-브로모페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부탄산**



[1700]

[1701] 테트라하이드로푸란(90 mL) 및 메탄올(30 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부타노에이트(중간체 113C, 4.5 g, 11.0 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(물 중 1 M)(33.1 mL, 33.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하고, 6 N 염산(6 mL)으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(80 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(4.2 g, 97%)을 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 415, 417 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.68분, 순도: 81%(214 nm). (LC-MS 방법 011).

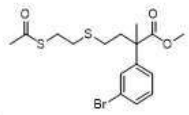
[1702] **중간체 113A: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((2-하이드록시에틸)티오)-2-메틸부타노에이트**



[1703]

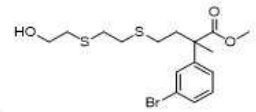
[1704] 메탄올(15 mL) 중 메틸 4-(아세틸티오)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 104A, 6 g, 17.4 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 2-브로모에탄올(6.52 g, 52.1 mmol), 나트륨 메톡사이드(1.41 g, 26.1 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0-50%)로 정제하여 표제 화합물(4.8 g, 80%)을 수득하였다. MS(ESI): 369, 371 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 93%(214 nm). (LC-MS 방법 011).

[1705] **중간체 113B: 메틸 4-((2-(아세틸티오)에틸)티오)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트**

[1706] 

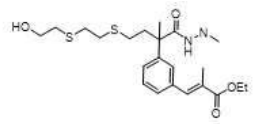
[1707] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 트리페닐포스핀(8.31 g, 31.7 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(6.41 g, 31.7 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 에탄티오 S-산(2.89 g, 38.0 mmol) 및 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((2-하이드록시에틸)티오)-2-메틸부타노에이트(중간체 113A, 4.4 g, 12.7 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔류물을 혼합 용매(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1, 50 mL)로 마쇄하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0-20%)로 정제하여 표제 화합물(4.9 g, 95%)을 수득하였다. MS(ESI): 427, 429 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.03분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 011).

[1708] **중간체 113C: 메틸 2-(3-브로모페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부타노에이트**

[1709] 

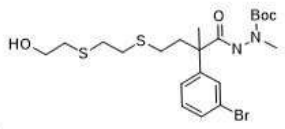
[1710] 메탄올(40 mL) 중 메틸 4-((2-(아세틸티오)에틸)티오)-2-(3-브로모페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 113B, 4.9 g, 12.1 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 2-브로모에탄올(4.53 g, 36.3 mmol) 및 나트륨 메톡사이드(0.98 g, 18.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0-50%)로 정제하여 표제 화합물(4.5 g, 91%)을 수득하였다. MS(ESI): 429, 431 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.83분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[1711] **중간체 114: 에틸 *(E)*-3-(3-(4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트**

[1712] 

[1713] 디클로로메탄(10 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 114B, 1 g, 1.8 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고, 포화 나트륨 비카르보네이트 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(0.815 g)을 오일로 수득하였다. 화합물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 455 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.12분, 순도: 72%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

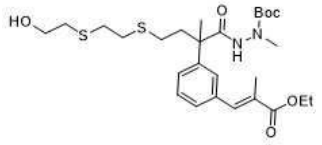
[1714] **중간체 114A: *Tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**

[1715] 

[1716] 아세토니트릴(50 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부탄산(중간체 113, 2.9 g, 7.37 mmol)의 교반된 용액에 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트

(2.07 g, 7.37 mmol), 1-메틸이미다졸(2.12 g, 25.8 mmol) 및 *tert*-부틸 1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(1.29 g, 8.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.05 g, 79%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 543, 545 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.30분, 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

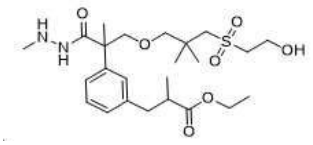
[1717] **중간체 114B: *Tert*-부틸 *(E)*-2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1718]

[1719] 디옥산(56 mL) 및 물(14 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸부타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 114A, 3.05 g, 5.85 mmol)의 교반된 용액에 에틸 *(E)*-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(1.97 g, 8.19 mmol), 세슘 카르보네이트(3.80 g, 11.7 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(955 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(150 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.28 g, 70%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 577 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.37분, 순도: 88%(214 nm). (LC-MS 방법 014).

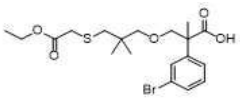
[1720] **중간체 115: 에틸 3-(3-(3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소프로판-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1721]

[1722] 디클로로메탄(20 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 115F, 2.6 g, 4.33 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(3.2 mL, 43.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시키고, 포화 나트륨 비카르보네이트(100 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(2 g, 92.3%)을 오일로 수득하였다. 이 조질 생성물을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 501 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 95%(254 nm). (LC-MS 방법 022).

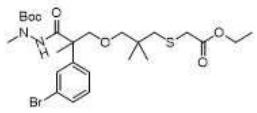
[1723] **중간체 115A: 2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로판산**



[1724]

[1725] 디클로로메탄(100 mL) 중 tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(중간체 91E-1, 9 g, 17.9 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(13.3 mL, 179 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(7.2 g, 90%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 469, 471 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.20분, 순도: 92%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

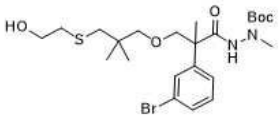
[1726] **중간체 115B: *Tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1727]

[1728] 아세토니트릴(100 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로판산(중간체 115A, 7.2 g, 16.1 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(2.59 g, 17.7 mmol), 1-메틸이미다졸(4.62 g, 56.3 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(4.52 g, 16.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(7 g, 76%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 597, 599 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.32분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

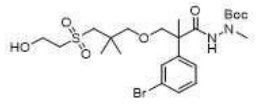
[1729] **중간체 115C: Tert-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1730]

[1731] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 115B, 7 g, 12.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(923 mg, 24.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 나트륨 술페이트 데카하이드레이트(10 g)로 조심스럽게 처리하였다. 첨가한 후, 혼합물을 에테르 200 mL로 희석하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.5 g, 53.9%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 555, 557 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.94분, 순도: 94%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

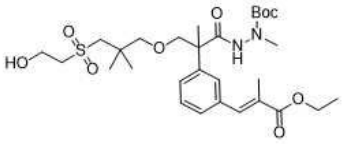
[1732] **중간체 115D: *Tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1733]

[1734] 메탄올(150 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 115C, 3.5 g, 6.56 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소 17.5 mL(물 중 30%) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트 3.5 g의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(3.6 g, 97.0%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 587, 589 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.77분, 순도: 92%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

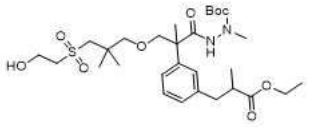
[1735] **중간체 115E: *Tert*-부틸 (E)-2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1736]

[1737] N,N-디메틸포름아미드(40 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 115D, 3.6 g, 6.37 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 메타크릴레이트(2.38 mL, 19.1 mmol), 트리에틸아민(2.66 mL, 19.1 mmol), 트리(o-톨릴)포스핀(581 mg, 1.91 mmol), 및 팔라듐 (II) 아세테이트(143 mg, 0.637 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.7 g, 73%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 621 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.04분, 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

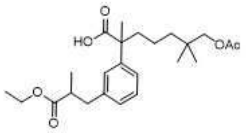
[1738] **중간체 115F: Tert-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1739]

[1740] 에탄올(50 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸프로파노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 115E, 2.7 g, 4.51 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐(50% 습식, 10%, 500 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 2시간 동안 50℃에서 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 셀라이트 케이크를 에탄올(2 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축하여 표제 화합물(2.6 g, 96%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 623 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

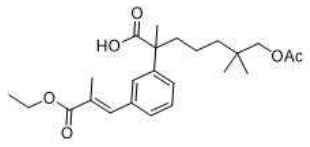
[1741] **중간체 116: 7-아세톡시-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[1742]

[1743] 에틸 아세테이트(50 mL) 중 7-아세톡시-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 116A, 5.7 g, 13.63 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 570 mg, 50% 습식)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 55℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(5.5 g, 96%)을 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 421 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.97분, 순도: 81%(254 nm). (LC-MS 방법 003).

[1744] **중간체 116A: 7-아세톡시-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**

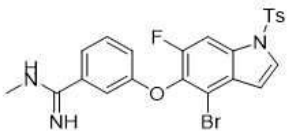


[1745]

[1746] N,N-디메틸포름아미드(80 mL) 중 7-아세톡시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산 (중간체 17C, 10 g, 26.04 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 메타크릴레이트(5.94 g, 52.07 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(0.58 g, 2.60 mmol), 트리-오르토-톨릴포스핀(1.59 g, 5.21 mmol) 및 트리에틸아민(18 mL, 130.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 물 200 mL와 에틸 아세테이트

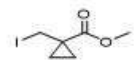
200 mL 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 200 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 표제 화합물(5.7 g, 52%)을 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 419 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.99분, 순도: 90%(254 nm). (LC-MS 방법 003).

[1747] **중간체 117: 3-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-N-메틸벤즈이미다미드**

[1748] 

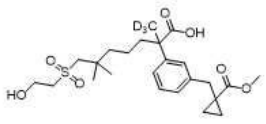
[1749] 건조 톨루엔(40 mL) 중 메틸아민 하이드로클로라이드(1.12 g, 16.53 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 현탁액에 차가운 트리메틸알루미늄(13 mL, 12.39 mmol, 0℃)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 메탄 발생이 멈출때까지 2시간 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란 10 mL 중 3-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴(중간체 3-2, 2 g, 4.13 mmol)의 용액으로 처리하였다. 용액을 100℃에서 아르곤 하에 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(150 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 150 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(1.9 g, 89%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 516, 518 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.56분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

[1750] **중간체 118: 메틸 1-(요오도메틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트**

[1751] 

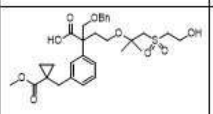
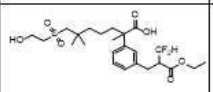
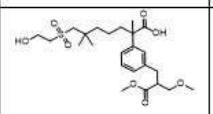
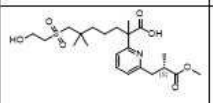
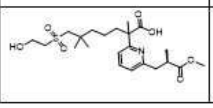
[1752] 디클로로메탄(150 mL) 중 트리페닐 포스핀(29 g, 0.111 mol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 이미다졸(7.53 g, 0.111 mol) 및 요오드(28.1 g, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 메틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트(7.20 g, 55.3 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 200 mL로 희석하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 조질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =15:1)로 정제하여 표제 화합물(6.30 g, 47%)을 황색 액체로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73(s, 3H), 3.42(s, 2H), 1.64(q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.99(q, *J* = 4.4 Hz, 2H).

[1753] **중간체 119: 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((1-(메톡시카르보닐)사이클로프로필)메틸)페닐)-6,6-디메틸-2-(메틸-d_3)헵탄산**

[1754] 

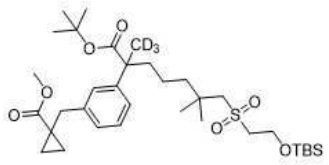
[1755] 디클로로메탄(20 mL) 중 메틸 1-(3-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)-7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일-1,1,1-d3)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 119A, 2.80 g, 4.36 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(1.62 mL, 21.8 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물(1.40 g, 68%)을 갈색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 494 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: 65%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

[1756] 다음 중간체는 중간체 119, 및/또는 중간체 119A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
119-1		2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-(3-((1-(메톡시카르보닐)사이클로프로필)메틸)페닐)부탄산	599 $[M+Na]^+$
119-2		2-(3-(2-(디플루오로메틸)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	529 $[M+Na]^+$
119-3		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	509 $[M+Na]^+$
119-4		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(6-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-2-일)-2,6,6-트리메틸헵탄산	458
119-5		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(6-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피리딘-2-일)-2,6,6-트리메틸헵탄산	458

[1757]

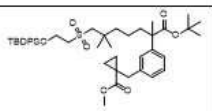
[1758] **중간체 119A: 메틸 1-(3-(2-(tert-부톡시카르보닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일-1,1,1-d3)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트**



[1759]

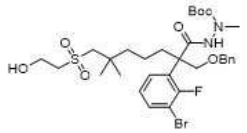
[1760] 글로브 박스에서, N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 아연(2.57 g, 0.0393 mol)의 교반된 현탁액에 요오드(166 mg, 0.656 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음, 메틸 1-(요오도메틸)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 118, 3.15 g, 0.0131 mol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 교반된 용액에 S-Phos(269 mg, 0.656 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(189 mg, 0.328 mmol), tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸-2-(메틸-d_3)헵타노에이트(중간체 64-1, 4.3 g, 6.56 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(80 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(2.8 g, 67%)을 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 664 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 3.51분, 순도: 80%(214 nm). (LC-MS 방법 032).

[1761] 다음 중간체는 중간체 119A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
119A-1		메틸 1-(3-(1-(tert-부톡시)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트	785 $[M+Na]^+$

[1762]

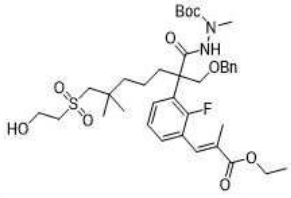
[1763] **중간체 120: *Tert*-부틸 2-(2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1764]

[1765] 아세토니트릴(50 mL) 중 2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄산(중간체 67-1, 6.8 g, 12.2 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(2.13 g, 14.6 mmol), 1-메틸이미다졸(2.99 g, 36.5 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(3.58 g, 12.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(7.0 g, 84%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 709, 711 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.91분, 순도: 94%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

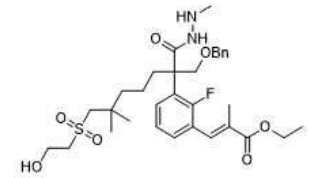
[1766] **중간체 121: *Tert*-부틸 (E)-2-(2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



[1767]

[1768] 1,4-디옥산(60 mL) 및 물(10 mL) 중 tert-부틸 2-(2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 120, 3.5 g, 5.09 mmol)의 교반된 용액에 에틸 (E)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(1.83 g, 7.63 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(208 mg, 0.254 mmol) 및 세슘 카르보네이트(3.32 g, 10.2 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(150 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g, 70%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 743 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: 94%(254 nm). (LC-MS 방법 009).

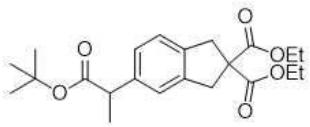
[1769] **중간체 122: 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸아크릴레이트**



[1770]

[1771] 디클로로메탄(20 mL) 중 tert-부틸 (E)-2-(2-((벤질옥시)메틸)-2-(3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-2-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 121, 2.6 g, 3.61 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(7.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 증발시켰다. 잔류물을 포화 나트륨 비카르보네이트 용액(100 mL)으로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(2.0 g, 89%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 621 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.64분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 009).

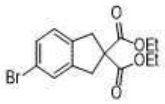
[1772] **중간체 123: 디에틸 5-(1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트**



[1773]

[1774] 메탄올(200 mL) 중 디에틸 5-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트(중간체 123B, 13.1 g, 33.76 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 2 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 풍선 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(12 g, 92%)을 수득하였다. MS(ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.10분, 순도: 96%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

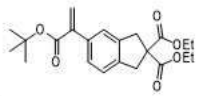
[1775] **중간체 123A. 디에틸 5-브로모-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트**



[1776]

[1777] 에탄올(100 mL) 및 디에틸 에테르(300 mL) 중 디에틸 말로네이트(14.6 g, 91.2 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 에틸레이트(16.5 g, 200.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 용액을 15분 동안 실온에서 교반한 다음, 4-브로모-1,2-비스(브로모메틸)벤젠(31.0 g, 91.2 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0 내지 10%)로 정제하여 표제 화합물(17.3 g, 56%)을 수득하였다. MS(ESI): 341, 343 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.03분, 순도: 92%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

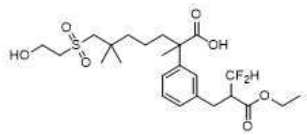
[1778] **중간체 123B: 디에틸 5-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트**



[1779]

[1780] 디메틸 술폭사이드(160 mL) 중 디에틸 5-브로모-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트(중간체 123A, 16 g, 47.06 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 무수 리튬 클로라이드(11.86 g, 282.35 mmol), 구리(I) 클로라이드(23.29 g, 235.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, tert-부틸 2-(트리부틸스탄닐)아크릴레이트(23.6 g, 56.47 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (0)(1.25 g, 2.35 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0 내지 10%)로 정제하여 표제 화합물(13.1 g, 72%)을 수득하였다. MS(ESI): 411 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.10분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

[1781] **중간체 124: 2-(3-(2-(디플루오로메틸)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**

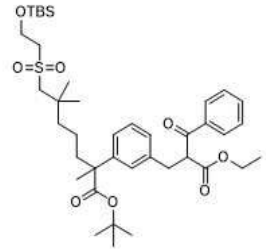


[1782]

[1783] 디클로로메탄(20 mL) 중 tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-(디플루오로메틸)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 124D, 1.2 g, 1.18 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(1.01 g, 8.87 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(890 mg, 99%)을 무색 액

체로 수득하였다. MS(ESI): 529 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.72분, 순도: 82%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

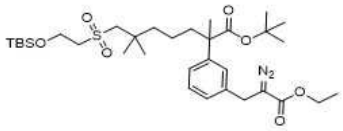
[1784] **중간체 124A: *Tert*-부틸 2-(3-(2-벤조일-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1785]

[1786] N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 에틸 2-(하이드록시(페닐)메틸)아크릴레이트(1.4 g, 6.79 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 64, 4 g, 6.11 mmol) 및 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 400 mg)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 120 mL와 에틸 아세테이트 120 mL 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 120 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 54%)을 밝은 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 753 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.46분, 순도: 91%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

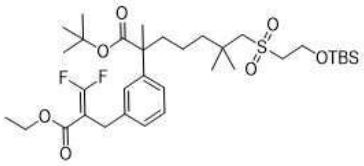
[1787] **중간체 124B: *Tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-디아조-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1788]

[1789] 아세토니트릴(30 mL) 중 tert-부틸 2-(3-(2-벤조일-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 124A, 2.4 g, 3.29 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술포닐 아지드(778 mg, 3.94 mmol) 및 트리에틸아민(499 mg, 4.93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 120 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 120 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 84%)을 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 675 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.48분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

[1790] **중간체 124C: *Tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-(에톡시카르보닐)-3,3-디플루오로알릴)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

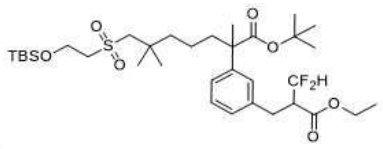


[1791]

[1792] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-디아조-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 124B, 1.8 g, 2.76 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드(910 mg, 6.07 mmol) 및 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(942 mg, 6.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 100 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조

질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(1.75 g, 95%)을 황색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.54분, 순도: 94%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

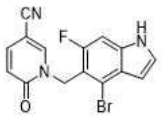
[1793] **중간체 124D. *Tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-(디플루오로메틸)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1794]

[1795] 메탄올(20 mL) 중 tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-(에톡시카르보닐)-3,3-디플루오로알릴)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 124C, 1.2 g, 1.19 mmol)의 교반된 용액에 탄소상 팔라듐(120 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 수소 하에 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(1.2 g, 99%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 699 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.41분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

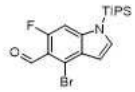
[1796] **중간체 125: 1-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴**



[1797]

[1798] N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 4-브로모-5-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(중간체 125C, 2.8 g, 6 mmol)의 교반된 용액에 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르보니트릴(730 mg, 6 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(1 g, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(1.4 g, 70%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 368, 370 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.71분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

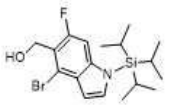
[1799] **중간체 125A: 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드**



[1800]

[1801] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(12.7 g, 34.4 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(34.4 mL, 2 M, 68.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, N,N-디메틸포름아미드(3.7 g, 51.6 mmol)로 처리하고, -78℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 급랭시키고, 실온으로 가온시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(5.0 g, 52%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 398, 400 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분, 순도: 94%(214 nm). (LC-MS 방법 033).

[1802] **중간체 125B: (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메탄올**

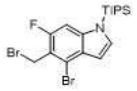


[1803]

[1804] 메틸 알코올(20 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드(중간체 125A, 5.2 g, 1.3 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(740 mg, 19.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 물(30 ml)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염

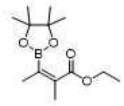
수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(4.8 g, 92%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 400, 402 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 033).

[1805] **중간체 125C: 4-브로모-5-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌**

[1806] 

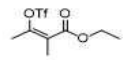
[1807] 디클로로메탄(30 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메탄올(중간체 125B, 3 g, 7.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 인 트리브로마이드(3 g, 11.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물(30 ml)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 70%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 486 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.80분, 순도: 70%(214 nm). (LC-MS 방법 033).

[1808] **중간체 126: 에틸 *(E)*-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부트-2-에노에이트**

[1809] 

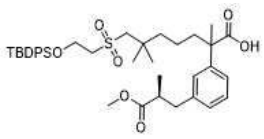
[1810] 디옥산(50 mL) 중 에틸 (Z)-2-메틸-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)부트-2-에노에이트(중간체 126A, 6.9 g, 25 mmol)의 교반된 용액에 비스(피나콜라토)디보론(7.6 g, 30 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(2 g, 2.5 mmol) 및 칼륨 아세테이트(7.4 g, 75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(6 g, 95%)을 액체로 수득하였다. MS(ESI): 255 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분, 순도: 55%(214 nm). (LC-MS 방법 034).

[1811] **중간체 126A: 에틸 (Z)-2-메틸-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)부트-2-에노에이트**

[1812] 

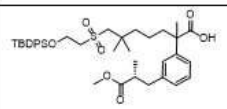
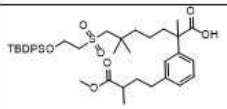
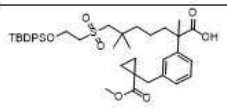
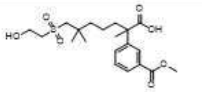
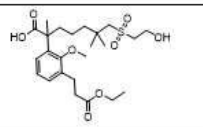
[1813] 디클로로메탄(50 mL) 중 에틸 2-메틸-3-옥소부타노에이트(7.2 g, 50 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(12.9 g, 100 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(21 g, 75 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시켰다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6.9 g, 50%)을 액체로 수득하였다. MS(ESI): 277 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 034).

[1814] **중간체 127: 7-((2-((*Tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((*S*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**

[1815] 

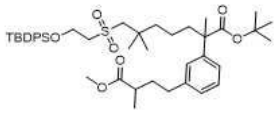
[1816] 1,4-디옥산(175 mL) 중 4 M 수소 클로라이드 중 tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 65-4, 32.8 g, 43.7 mmol)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(24.8 g, 82%)을 수득하였다. MS(ESI): 717

m/z [M+Na]$^+$, 체류 시간: 1.75분, 순도: 95%(254 nm). (LC-MS 방법 012).

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
127-1		7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	717 [M+Na]$^+$
127-2		7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	731 [M+Na]$^+$
127-3		7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((1-(메톡시카르보닐)사이클로프로필)메틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	729 [M+Na]$^+$
127-4		7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(메톡시카르보닐)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	432 [M+H$_2$O]$^+$
127-5		2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)-2-메톡시페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	487

[1817]

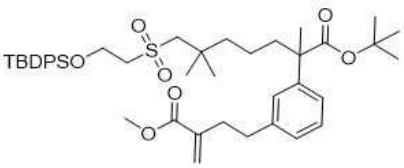
[1818] **중간체 128: *Tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1819]

[1820] 메탄올(200 mL) 중 tert-부틸 7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-(메톡시카르보닐)부트-3-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 128A, 9.0 g, 11.8 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 3.0 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 16시간 동안 실온에서 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(9.0 g, 99%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 787 *m/z* [M+Na]$^+$, 체류 시간: 1.79분, 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 009).

[1821] **중간체 128A: *Tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-(메톡시카르보닐)부트-3-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

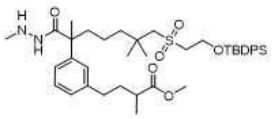


[1822]

[1823] N,N-디메틸포름아미드(80 mL) 중 아연(5.06 g, 77.4 mmol)의 현탁액에 요오드(327 mg, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음, 메틸 1-(요오도메틸)사이클로프로판카르복실레이트(중간체 118, 6.18 g, 25.7 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이 용액에 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(530 mg, 1.29 mmol), 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(591 mg, 0.645 mmol) 및 *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 64-5, 10 g, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(150 mL)로 헹궜다. 여과액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아

세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6.0 g, 61%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 785 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 009).

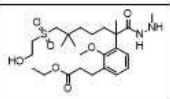
[1824] **중간체 129: 메틸 4-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸부타노에이트**

[1825] 

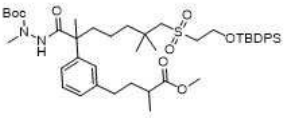
[1826] 1,4-디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 2-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 129A, 6.0 g, 7.17 mmol)의 용액에 1,4-디옥산(4.0 M, 17.9 mL, 71.7 mmol) 중 수소 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2.0시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액(60 mL)과 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 분리된 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(5.0 g, 95%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.50분, 순도: 88%(254 nm). (LC-MS 방법 033).

[1827] 다음 중간체는 중간체 129에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다

[1828]

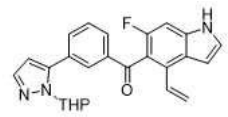
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
129-1		에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)-2-메톡시페닐)프로파노에이트	515

[1829] **중간체 129A: *Tert*-부틸 2-(7-((2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**

[1830] 

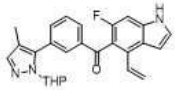
[1831] 아세토니트릴(50 mL) 중 7-((2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 127-2, 6.0 g, 8.46 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(1.48 g, 10.2 mmol), N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(2.37 g, 8.46 mmol) 및 1-메틸이미다졸(2.43 g, 29.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 용액을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6.0 g, 85%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 859 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.67분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 033).

[1832] **중간체 130: (6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메타논**

[1833] 

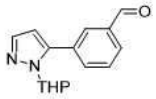
[1834] 디메틸 술폭사이드(60 mL) 중 (6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올(중간체 130D, 6.8 g, 16.30 mmol)의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산(13.69 g, 48.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 200 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔

류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(6.2 g, 92%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 332 *m/z* [M+H-THP]$^+$, 체류 시간: 1.89분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
130-1		(6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메타논	346 [M+H-THP]$^+$

[1835]

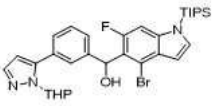
[1836] **중간체 130A: 3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)벤즈알데하이드**



[1837]

[1838] 1,4-디옥산(80 mL) 및 물(16 mL) 중 3-브로모벤즈알데하이드(10 g, 54.36 mmol)의 교반된 용액에 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(22.7 g, 81.54 mmol), 세슘 카르보네이트(35.4 g, 108.7 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(2.2 g, 2.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(200 mL)과 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 200 mL)과 합한 분리된 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(9.8 g, 70%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 279 *m/z* [M+Na]$^+$, 체류 시간: 1.71분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

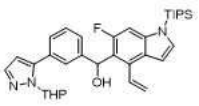
[1839] **중간체 130B: (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올**



[1840]

[1841] 테트라하이드로푸란(80 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(12.36 g, 33.5 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(30 mL, 60.9 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 이 온도에서 교반한 다음, 3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)벤즈알데하이드(중간체 130A, 7.8 g, 30.45 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온시키고 밤새 교반한 다음, 물 150 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(12.2 g, 60%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 542, 544 *m/z* [M+H-THP]$^+$, 체류 시간: 2.44분, 순도: 88%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

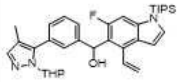
[1842] **중간체 130C: (6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올**



[1843]

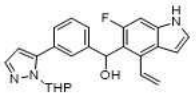
[1844] 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올(중간체 130B, 12.2 g, 19.51 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(4.5 g, 29.27 mmol), 세슘 카르보네이트(12.7 g, 39.02 mmol)

및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(797 mg, 0.98 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 물 150 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(10.3 g, 92%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 490 *m/z* $[M+H-THP]^+$, 체류 시간: 2.41분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
130C-1		(6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올	588 $[M+H]^+$

[1845]

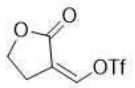
[1846] **중간체 130D: (6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올**



[1847]

[1848] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 (6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메탄올(중간체 130C, 10.3 g, 17.97 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(36 mL, 35.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 150 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(6.8 g, 91%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 334 *m/z* $[M+H-THP]^+$, 체류 시간: 1.79분, 순도: 93%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

[1849] **중간체 131: (Z)-(2-옥소디하이드로푸란-3(2H)-일리덴)메틸 트리플루오로메탄술포네이트**



[1850]

[1851] 에테르(200 mL) 중 디하이드로푸란-2(3H)-온(11 mL, 139 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 포르메이트(17 mL, 209 mmol), 나트륨 메톡사이드(15.06 g, 279 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 실온에서 밤새 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하여 나트륨 (Z)-(2-옥소디하이드로푸란-3(2H)-일리덴)메탄올레이트(15.00 g, 79 %)를 고체로 수득하였다. 이 고체를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1852] 물(20 mL) 중 위의 여과액 케이크(2.00 g, 14.7 mmol)의 용액에 농축 염산(2.0 mL, 24.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 (Z)-3-(하이드록시메틸렌)디하이드로푸란-2(3H)-온(0.70 g, 42 %)을 오일로 수득하였다. 오일을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1853] 디클로로메탄(10 mL) 중 위의 오일(300 mg, 2.63 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.92 mL, 5.26 mmol), 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(0.67 mL, 3.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(30 mL)에 붓고, 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(230 mg, 36 %)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 247 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.67분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

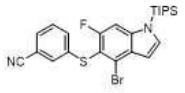
[1854] **중간체 132: 4-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)티오)피콜리노니트릴**



[1855]

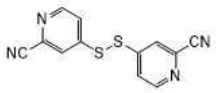
[1856] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(1.97 g, 5.33 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2 M)(3.3 mL, 6.66 mmol)를 아르곤 하에 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 4,4'-디술판디일디피콜리노니트릴(중간체 132A, 1.20 g, 4.44 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.40 g, 18 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 504, 506 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.56분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

[1857] 다음 중간체는 중간체 132에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
132-1		3-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)티오)벤조니트릴	503, 505

[1858]

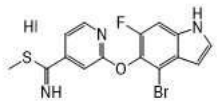
[1859] **중간체 132A: 4,4'-디술판디일디피콜리노니트릴**



[1860]

[1861] N,N-디메틸 포름아미드(200 mL) 중 4-클로로피콜리노니트릴(15.00 g, 108 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 에탄티오에이트(24.73 g, 217 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 요오드(13.74 g, 54.1 mmol)로 처리하고, 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 4.10 %)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 271 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분, 순도: 84%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

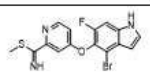
[1862] **중간체 133: 메틸 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-4-카르비미도티오에이트 하이드로요오다이드**



[1863]

[1864] 아세톤(6 mL) 중 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-4-카르보티오아미드(중간체 133C, 366 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 메틸 요오다이드(0.31 mL, 5.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하고 농축하여 표제 화합물(0.48 g, 59 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 380, 382 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 50%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

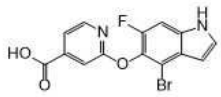
[1865] 다음 중간체는 중간체 133에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
133-1*		메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트	380, 382 [M+H]$^+$; RT: 1.57분 (LC-MS 방법 4)

* 티오아미드의 메틸화는 아세톤/요오도메탄(5.0 eq)/나트륨 비카르보네이트(5.0 eq)/실온에서 실현되었으며, 중간체 133에 대해 기재된 절차와 약간 상이하다.

[1866]

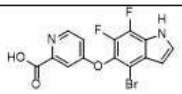
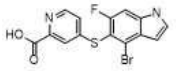
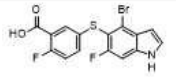
[1867] **중간체 133A: 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)이소니코틴산**



[1868]

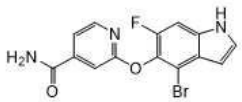
[1869] 메탄올(3 mL) 및 테트라하이드로푸란(9 mL) 중 메틸 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)이소니코티네이트(중간체 2-10, 0.37 g, 1.00 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(물 중 1M, 3.0 mL, 3.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(0.34 g, 91 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 351, 353 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.73분, 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

[1870] 다음 중간체는 중간체 133A에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
133A-1		4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피콜린산	369, 371 [M+H]$^+$; RT: 1.41분 (LC-MS 방법 27)
133A-2		4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피콜린산	367, 369 [M+H]$^+$; RT: 1.50분 (LC-MS 방법 21)
133A-3		5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조산	384, 386 [M+H]$^+$; RT: 1.50분 (LC-MS 방법 4)

[1871]

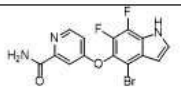
[1872] **중간체 133B: 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)이소니코틴아미드**



[1873]

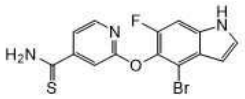
[1874] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)이소니코틴산(중간체 133A, 0.35 g, 1.00 mmol), 암모늄 클로라이드(214 mg, 4.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.0 mL, 6.0 mmol)의 교반된 용액에 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(1.14 g, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(290 mg, 60 % 수율)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 350, 352 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.64분, 순도: 72%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

[1875] 다음 중간체는 중간체 133B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
133B-1		4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피콜린아미드	368, 370 [M+H]$^+$; RT: 1.41분 (LC-MS 방법 27)

[1876]

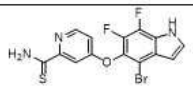
[1877] **중간체 133C: 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-4-카르보티오아미드**



[1878]

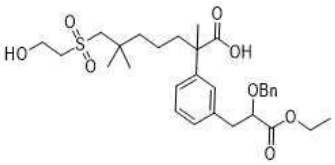
[1879] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)이소니코틴아미드(중간체 133B, 175 mg, 0.5 mmol)의 교반된 용액에 로손 시약(Lawson's Reagent)(243 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발을 통해 제거하였다. 잔류물을 물(20 mL)과 에틸 아세테이트(25 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 15 mL)과 합한 분리된 유기 층을 포화 나트륨 비카르보네이트(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(170 mg, 87% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 366, 368 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 033).

[1880] 다음 중간체는 중간체 133C에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
133C-1		4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르보티오아미드	384, 386 [M+H]$^+$; RT: 1.77분 (LC-MS 방법 17)

[1881]

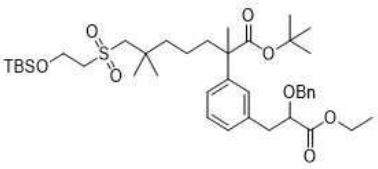
[1882] **중간체 134: 2-(3-(2-(벤질옥시)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[1883]

[1884] 디클로로메탄(20 mL) 중 *tert*-부틸 2-(3-(2-(벤질옥시)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 134A, 2.8 g, 3.82 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(2.2 g, 19.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발을 통해 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(630 mg, 29.3%)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 585 *m/z* [M+Na]$^+$, 체류 시간: 1.80분, 순도: 83%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

[1885] **중간체 134A: *Tert*-부틸 2-(3-(2-(벤질옥시)-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

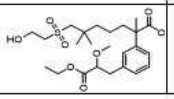


[1886]

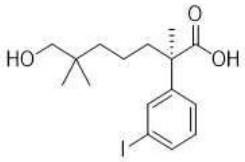
[1887] 톨루엔(30 mL) 중 *tert*-부틸 7-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-디아조-3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 124B, 2.2 g, 3.37 mmol)의 교반된 용액에 로듐(II) 아세테이트 이량체(150 mg, 0.34 mmol) 및 벤질 알코올(1.82 g, 16.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 100 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여 표제 화합물(2.8 g, 3.82 mmol)을 무색 액체로 수득하였다. MS(ESI): 755 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.56분, 순도: 50%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

[1888] 동일한 절차를 사용하여 다음 중간체를 제조하였다.

[1889]

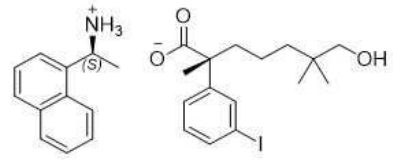
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
134-1		2-(3-(3-에톡시-2-메톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	509 $[M+Na]^+$

[1890] **중간체 135: (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**

[1891] 

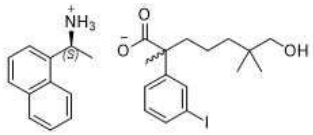
[1892] (S)-1-(나프탈렌-1-일)에탄-1-아미늄 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 135B, 233 g, 415 mmol)의 거울상이성질체 1의 키랄 염을 에틸 아세테이트(1000 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 1N HCl(5 x 500 mL), 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(160.00 g, 99 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 413 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.98분, 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

[1893] **중간체 135A: (S)-1-(나프탈렌-1-일)에탄-1-아미늄 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트의 ~90% ee**

[1894] 

[1895] 에틸 아세테이트(7.5 L) 중 (S)-(-)-1-(1-나프틸)에틸아민(127 mL, 705 mmol)의 교반된 용액에 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸-헵탄산(중간체 17B, 500.00 g, 1281 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고 여과액 케이크를 에틸 아세테이트(800 mL)로 세척하였다. 그런 다음 습식 고체를 EtOAc(1.7 L)에 현탁하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트(800 mL)로 세척하였다. 고체를 수집하고 공기로 건조시켜 (S)-1-(나프탈렌-1-일)에탄-1-아미늄 7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸-헵타노에이트(288 g, 40 %)의 거울상이성질체 1을 수득하였다. 키랄 순도: 95%(90% ee). (키랄 조건: 컬럼: AD-H; 이동상: n-헥산(0.1% 디에틸아민): 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 95:5; 컬럼 온도: 40℃; 유속: 1.0 mL/분; 파장: 220 nm; 기기: Shimadzu; 고체 염은 주입 전에 아세토니트릴 중 1N 염산으로 탈염화하였다)

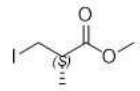
[1896] **중간체 135B: (S)-1-(나프탈렌-1-일)에탄-1-아미늄 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트의 ~98% ee**



[1897]

[1898] 아세토니트릴(7.65 L) 중 (S)-1-(나프탈렌-1-일)에탄-1-아미늄 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 135A, 186 g, 315 mmol)의 거울상이성질체 1의 ~90% ee의 용액을 5시간 동안 환류시킨 다음 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 아세토니트릴(2 x 450 mL)로 헹궜다. 고체를 수집하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물(153 g, 86 %)을 수득하였다. 키랄 순도: 99%(98% ee, 키랄 방법은 중간체 135A에서와 동일하다). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84(t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.77(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67(t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.52-7.37(m, 4H), 7.19(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.85(q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.19(dd, *J* = 42.8, 10.4 Hz, 2H), 1.77-1.66(m, 1H), 1.61-1.57(m, 1H), 1.54(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.38(s, 3H), 1.28-0.98(m, 4H), 0.79(s, 3H), 0.74(s, 3H) ppm.

[1899] **중간체 136: 메틸 (S)-3-요오도-2-메틸프로파노에이트**



[1900]

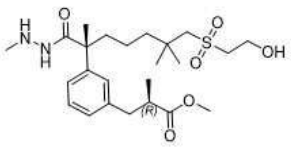
[1901] 디클로로메탄(1.5 L) 중 메틸 (2R)-3-하이드록시-2-메틸-프로파노에이트(100 g, 0.85 mol)의 교반되고 냉각된(0 ℃) 용액에 트리페닐포스핀(444 g, 1.69 mol), 이미다졸(115 g, 1.69 mol)을 첨가한 후, 요오드(430 g, 1.69 mol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트(1 L)로 처리한 다음 다시 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(183 g, 94%)을 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73(s, 3H), 3.38(dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.26(dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 2.83-2.78(m, 1H), 1.28(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[1902] 다음 중간체는 중간체 137 및/또는 중간체 136에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1903]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
136-1		메틸 3-요오도부타노에이트	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.48-4.42(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.05-2.89(m, 2H), 1.94(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

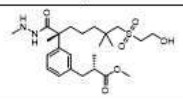
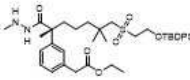
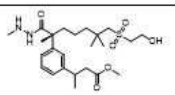
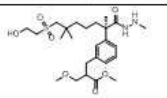
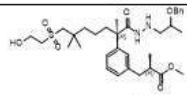
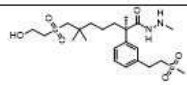
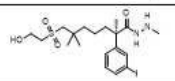
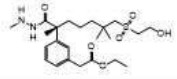
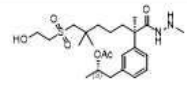
[1904] **중간체 137: 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트**



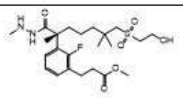
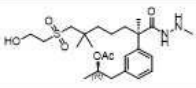
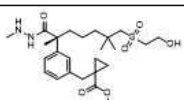
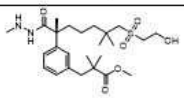
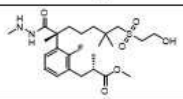
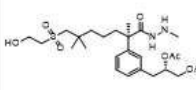
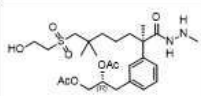
[1905]

[1906] 디클로로메탄(800 mL) 중 tert-부틸 2-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트(중간체 137I, 150.00 g, 257 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(1000 mL)로 희석하고, 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액을 사용하여 pH~7로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(120 g, 97 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 485 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 92%(214 nm); 체류 시간: 1.47분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: 99.4%(>99% ee, 254 nm), RT = 1.75분(키랄 SFC 컬럼 조건: 컬럼: AD-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 80:20); 주입 부피: 5.00 uL; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; 파장: 214 nm; 컬럼 온도: 40℃).

[1907] 다음 중간체는 중간체 137 및/또는 중간체 137A 내지 137I에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

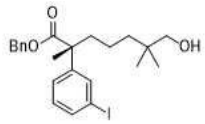
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
137-1		메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	485 [M+H]; RT 1.47분 (LC-MS 방법 4)
137-2		에틸 (R)-2-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트	709.0 [M+H]$^+$; RT: 2.11분 (LC-MS 방법 27)
137-3		메틸 3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)부타노에이트	485 [M+H]$^+$; RT: 1.75분 (LC-MS 방법 16)
137-4		메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트	515 [M+H]$^+$; RT: 1.71분 (LC-MS 방법 16)
137-5		메틸 (2R)-3-(3-((2R)-1-(2-(2-(벤질옥시)프로필)하이드라진일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	619 [M+H]$^+$; RT: 1.81분 (LC-MS 방법 16)
137-6		(R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)에틸)페닐)헵탄하이드라지드	491 [M+H]$^+$; RT: 1.37분 (LC-MS 방법 16)
137-7		(R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드	511 [M+H]$^+$; RT: 1.59분 (LC-MS 방법 4)
137-8		에틸 (R)-2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트	471 [M+H]$^+$; RT: 1.53분 (LC-MS 방법 4)
137-9		(S)-1-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-2-일 아세테이트	485 [M+H]$^+$; RT: 1.48분 (LC-MS 방법 4)

[1908]

137-10		메틸 (R)-3-(2-플루오로-3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트	489 [M+H]$^+$; RT: 1.46분 (LC-MS 방법 3)
137-11		(R)-1-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-2-일 아세테이트	485 [M+H]$^+$; RT: 1.48분 (LC-MS 방법 3)
137-12		메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트	497 [M+H]$^+$; RT: 1.70분 (LC-MS 방법 027)
137-13		메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트	499 [M+H]$^+$; RT: 1.52분 (LC-MS 방법 003)
137-14		메틸 (S)-3-(2-플루오로-3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트	503 [M+H]$^+$; RT: 1.44분 (LC-MS 방법 004)
137-15		(S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트 (디올 위치에서 ~7:3 S:R)	543 [M+H]$^+$; RT: 1.42분 (LC-MS 방법 004)
137-16		(R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트 (디올 위치에서 ~7:3 R:S)	543 [M+H]$^+$; RT: 1.42분 (LC-MS 방법 004)

[1909]

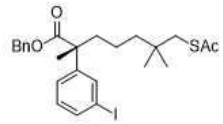
[1910] **중간체 137A: 벤질 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1911]

[1912] N,N-디메틸포름아미드(800 mL) 중 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 135, 160.00 g, 410 mmol)의 교반된 용액에 벤질 브로마이드(73.6 g, 430 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(85.00 g, 615 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(1.5 L)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(190.00 g, 96 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62(t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.57(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28(m, 3H), 7.25-7.19(m, 3H), 7.02(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.20-5.05(m, 2H), 3.23(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.04-1.97(m, 1H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.62(s, 1H), 1.53(s, 3H), 1.30-1.15(m, 4H), 0.80-0.77(m, 6H) ppm. MS(ESI): 503 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 98%(214 nm); 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC: RT = 1.630분, 99%(98% ee)(키랄 SFC 컬럼 조건: 컬럼: OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%)(90:10); 주입 부피: 3.00 uL; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃.)

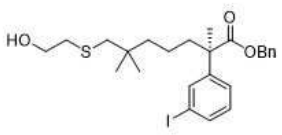
[1913] **중간체 137B: 벤질 (R)-7-(아세틸티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1914]

[1915] 테트라하이드로푸란(1.5 L) 중 트리페닐포스핀(207.48 g, 791 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(154 mL, 791 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 백색 고체 형성이 관찰될 때까지 0℃에서 교반하였다. 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 벤질 (R)-7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137A, 190.00 g, 396 mmol) 및 티오-아세트산(2.00 eq, 57 mL, 791 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트(1.0 L)로 0.5시간 동안 슬러리화하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼 x 2, 석유 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(200.00 g, 94 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 561 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 91%(214 nm); 순도: 91%(214 nm); 체류 시간: 2.39분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: RT = 1.35분, 99.3%(98.6% ee)(키랄 SFC 컬럼 조건: 컬럼: OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%)(90:10); 주입 부피: 0.80 uL; 실행 시간: 4.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃.)

[1916] **중간체 137C: 벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

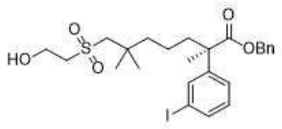


[1917]

[1918] 에탄올(500 mL) 중 벤질 (R)-7-(아세틸티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137B, 200.00 g, 390 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 2-브로모에탄올(34 mL, 483 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(에탄올 중 20%, 189.56 g, 557 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.0시간 동안 교반하고, 물(1.0 L)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 600 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(190 g, 95 %)을 밝은 황색 오일로 수득

하였다. MS(ESI): 563 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 86%(214 nm); (214 nm); 체류 시간: 2.28분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: RT = 2.10분, 99.5%(99% ee)(키랄 SFC 컬럼 조건: 컬럼: OJ-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%)(90:10); 주입 부피: 5.00 uL; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃.)

[1919] **중간체 137D: 벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

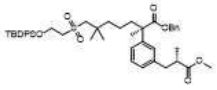


[1920]

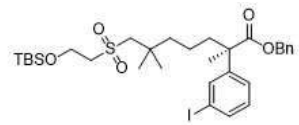
[1921] 메탄올(800 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)티오)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137C, 190 g, 352 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%, 250 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(65.00 g, 52.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(1200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(5 x 500 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(190 g, 94 %)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 595 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: >99%(214 nm); 체류 시간: 2.00분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: RT = 10.24분, 99.0%(98% ee)(키랄 컬럼 조건: 컬럼: AY-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 헥산(0.1% 디에틸아민): 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 80:20); 주입 부피: 10.00 uL; 실행 시간: 30.0분; 유속: 1.0 mL/분; 기기: Shimadzu; 파장: 214 nm 및 254 nm).

[1922] 다음 중간체는 중간체 137D에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

[1923]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
137D-1		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	807 *m/z* [M+Na] RT 2.54분 (LC-MS 방법 4)

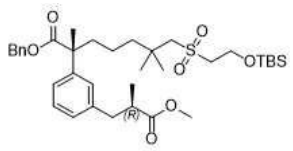
[1924] **중간체 137E: 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1925]

[1926] 디클로로메탄(1.0 L) 중 벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137D, 190 g, 332 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(52.52 g, 348 mmol) 및 이미다졸(33.89 g, 498 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g x 2 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(210.00 g, 92 %)을 무색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54(s, 1H), 7.48(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.12(m, 6H), 6.93(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.06-4.94(m, 2H), 3.99-3.90(m, 2H), 3.00-2.86(m, 4H), 1.98-1.90(m, 1H), 1.83-1.70(m, 1H), 1.50-1.34(m, 5H), 1.10-0.95(m, 8H), 0.81(s, 9H), 0.00(s, 6H) ppm. MS(ESI): 709 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 98%(214 nm); 체류 시간: 2.48분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: RT = 29.43분, >99%(>99% ee)(키랄 컬럼 조건: 컬럼: IC, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 헥산(0.1% 디에틸아민): 이소프로판올(0.1% 디에틸아민) = 90:10); 주입 부피: 10.00 uL; 실행 시간: 45.0분; 유속: 1.0 mL/분; 기기: Shimadzu; 파장: 214 nm; 컬럼 온도: 40℃).

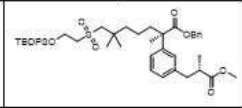
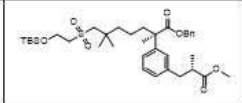
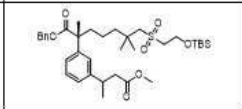
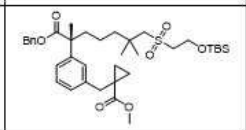
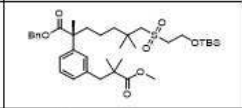
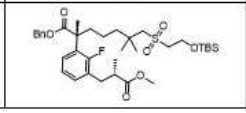
[1927] **중간체 137F: 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1928]

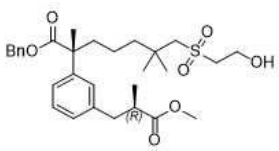
[1929] N,N-디메틸포름아미드(800 mL) 중 아연(119.95 g, 1835 mmol)의 교반된 현탁액에 요오드(7.76 g, 30.6 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음, 메틸 (2S)-3-요오도-2-메틸-프로파노에이트(중간체 136, 104.59 g, 459 mmol)로 처리하고, 추가 40분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(12.55 g, 30.6 mmol), 트리스(디벤질리덴-아세톤)-디팔라듐(14.00 g, 15.3 mmol), 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 210.00 g, 306 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물(2000 mL) 및 에틸 아세테이트(1500 mL)로 희석하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(2 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(2 x 330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(186 g, 92 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 89%(214 nm); 체류 시간: 2.35분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: >99%(>99% ee, 254 nm), RT = 19.39분, (키랄 컬럼 조건: 컬럼: AY-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 헥산(0.1% 디에틸아민): 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 95:5); 주입 부피: 10.00 uL; 실행 시간: 30.0분; 유속: 1.0 mL/분; 기기: Shimadzu; 파장: 214 nm 및 254 nm).

[1930] 다음 중간체는 중간체 137F에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
137F-1		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	807 *m/z* [M+Na] RT 2.54분 (LC-MS 방법 4)
137F-2		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	683 *m/z* [M+Na]; RT 2.43분 (LC-MS 방법 4)
137F-3		벤질 (2R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	683 *m/z* [M+Na]; RT 3.22분 (LC-MS 방법 4)
137F-4		메틸 (R)-1-(3-(1-(벤질옥시)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트	695 *m/z* [M+Na]; RT 2.46분 (LC-MS 방법 4)
137F-5		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	697 *m/z* [M+Na]; RT 2.47분 (LC-MS 방법 3)
137F-6		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(2-플루오로-3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	701 *m/z* [M+Na]; RT 2.35분 (LC-MS 방법 4)

[1931]

[1932] **중간체 137G: 벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

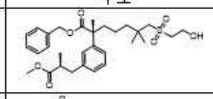
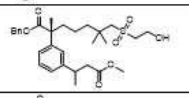
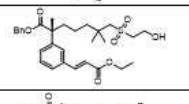
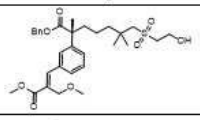
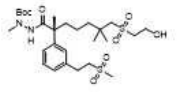


[1933]

[1934] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137F, 186.00 g, 281 mmol)의 용액에 테트라-

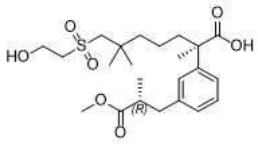
n-부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중 1 N, 422 mL, 422 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(1000 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-85% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(145 g, 94 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 569 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 97%(214 nm); 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: 99.4%(>99% ee, 214 nm), RT = 11.99분(키랄 컬럼 조건: 컬럼: OJ-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 헥산(0.1% 디에틸아민): 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 80:20); 주입 부피: 10.00 uL; 실행 시간: 30.0분; 유속: 1.0 mL/분; 기기: Shimadzu; 파장: 214 nm 및 254 nm).

[1935] 다음 중간체는 중간체 137G에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
137G-1		벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	569 [M+Na] RT 1.97분 (LC-MS 방법 4)
137G-2		벤질 (2R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	569 [M+Na] RT 2.62분 (LC-MS 방법 16)
137G-3		벤질 (R,E)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	545 [M+Na] RT 1.92분 (LC-MS 방법 16)
137G-4		벤질 (R,E)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	597 [M+Na] RT 2.57분 (LC-MS 방법 16)
137G-5		tert-부틸(R)-2-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)에틸)페닐)헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	613 [M+Na] RT 1.70분 (LC-MS 방법 33)

[1936]

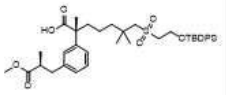
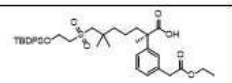
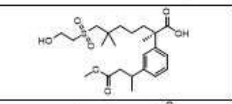
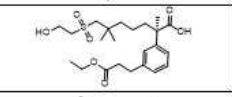
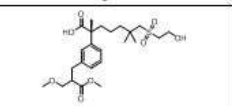
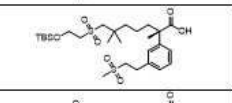
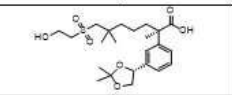
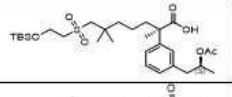
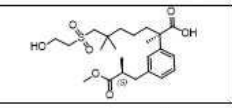
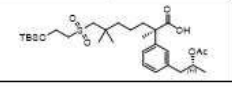
[1937] **중간체 137H: (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



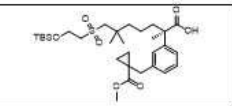
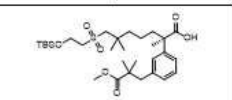
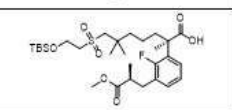
[1938]

[1939] 메탄올(1000 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137G, 145 g, 265 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 20 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 6시간 동안 50℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(120 g, 99 %)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 479 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: >99%(214 nm); 체류 시간: 1.66분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: 99.5%(99% ee, 214 nm), RT = 1.61분(키랄 SFC 컬럼 조건: 컬럼: IG-3, 4.6 x 100 mm, 3 μm; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 65:35); 주입 부피: 5.00 uL; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 파장: 214 nm; 컬럼 온도: 40℃).

[1940] 다음 중간체는 중간체 137H에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

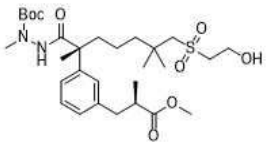
중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
137H-1		(R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	717.0 [M+Na]; RT 2.28분 (LC-MS 방법 4)
137H-2		(R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	703 [M+H]; RT 2.49분 (LC-MS 방법 4)
137H-3		(2R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	479 [M+Na]; RT 2.14분 (LC-MS 방법 16)
137H-4		(R)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	479 [M+Na]; RT 1.62분 (LC-MS 방법 16)
137H-5		(2R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	509 [M+Na]; RT 1.64분 (LC-MS 방법 4)
137H-6		(S)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)에틸)페닐)헵탄산	577 [M+H]; RT 2.03분 (LC-MS 방법 4)
137H-7		(R)-2-(3-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	479 [M+Na]; RT 1.65분 (LC-MS 방법 4)
137H-8		(R)-2-(3-((S)-2-아세톡시프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	593 [M+Na]; RT 2.10분 (LC-MS 방법 4)
137H-9		(R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	479 [M+Na]; RT 1.88분 (LC-MS 방법 33)
137H-10		(R)-2-(3-((R)-2-아세톡시프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	593 [M+Na]; RT 2.10분 (LC-MS 방법 003)

[1941]

137H-11		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((1-(메톡시카르보닐)사이클로프로필)메틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	605 [M+Na]; RT 2.11분 (LC-MS 방법 004)
137H-12		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	607 [M+Na]; RT 2.41분 (LC-MS 방법 003)
137H-13		(R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(2-플루오로-3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산	611 [M+Na]; RT 208분 (LC-MS 방법 003)

[1942]

[1943] **중간체 137I: Tert-부틸 2-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트**



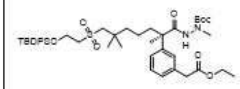
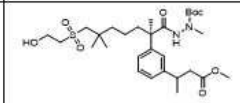
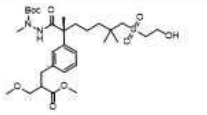
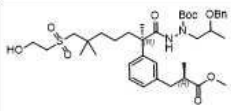
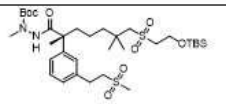
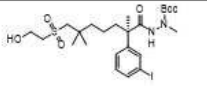
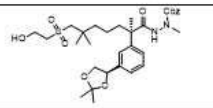
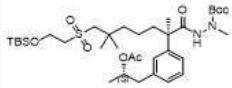
[1944]

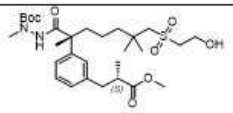
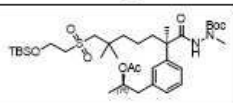
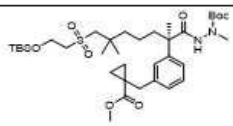
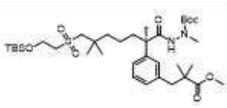
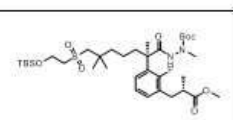
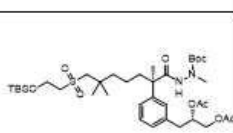
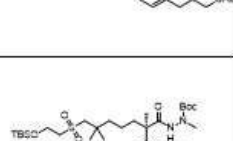
[1945] 아세토니트릴(800 mL) 중 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H, 120 g, 263 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-아미노-N-메틸-카르바메이트(40.34 g, 276 mmol), N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄-헥사플루오로포스페이트(73.72 g, 263 mmol) 및 1-메틸이미다졸(73 mL, 920 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(1500 mL)로 희석하였다. 용액을 0.5 N 염산, 물, 포화 나트륨 비카르보네이트 용액, 염수로 세척하고,

나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(150 g, 98 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 607 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 86%(214 nm); 체류 시간: 1.76분(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: 99.6%(>99% ee, 254 nm), RT = 15.39분(키랄 컬럼 조건: 컬럼: AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 헥산(0.1% 디에틸아민)/에탄올(0.1% 디에틸아민 = 90:10); 주입 부피: 10.00 uL; 실행 시간: 30.0분; 유속: 1.0 mL/분; 파장: 214 nm 및 254 nm; 컬럼 온도: 40℃).

[1946] 다음 중간체는 중간체 137I에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

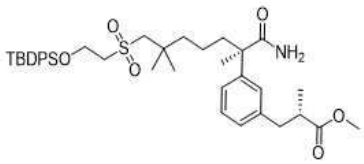
[1947]

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
137I-1		tert-부틸(R)-2-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	831.0 $[M+Na]^+$ RT: 2.33분 (LC-MS 방법 4)
137I-2		tert-부틸 2-((2R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	607.0 $[M+Na]^+$ RT: 2.34분 (LC-MS 방법 16)
137I-3		tert-부틸 2-((2R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	637 $[M+Na]^+$ RT: 2.26분 (LC-MS 방법 16)
137I-4		tert-부틸 1-(2-(벤질옥시)프로필)-2-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)하이드라진-1-카르복실레이트	741 $[M+Na]^+$ RT: 2.00분 (LC-MS 방법 4)
137I-5		tert-부틸(R)-2-(7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)에틸)페닐)헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	727 $[M+Na]^+$ RT: 2.13분 (LC-MS 방법 4)
137I-6		tert-부틸(R)-2-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	633 $[M+Na]^+$ RT: 1.94분 (LC-MS 방법 4)
137I-7		벤질 2-((R)-2-(3-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	641 $[M+H]^+$ RT: 1.52분 (LC-MS 방법 17)
137I-8		tert-부틸 2-((R)-2-(3-((S)-2-아세톡시프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	721 $[M+Na]^+$ RT: 1.52분 (LC-MS 방법 4)

137I-9		tert-부틸 2-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	607 [M+Na]+ RT: 1.71분 (LC-MS 방법 12)
137I-10		tert-부틸 2-((R)-2-(3-((R)-2-아세톡시프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	721 [M+Na]+ RT: 2.21분 (LC-MS 방법 003)
137I-11		tert-부틸(R)-2-(7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((1-(메톡시카르보닐)사이클로프로필)메틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	733 [M+Na]+ RT: 2.24분 (LC-MS 방법 004)
137I-12		tert-부틸(R)-2-(7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	735 [M+Na]+ RT: 2.24분 (LC-MS 방법 004)
137I-13		tert-부틸 2-((R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(2-플루오로-3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노일)-1-메틸하이드라진-1-카르복실레이트	739 [M+Na]+ RT: 2.17분 (LC-MS 방법 004)
137I-14		(S)-3-(3-((R)-1-(2-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸하이드라진일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R)	779 [M+Na]+ RT: 2.21분 (LC-MS 방법 034)
137-15		(R)-3-(3-((R)-1-(2-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸하이드라진일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트 (디올 위치에서 ~7:3 R:S)	779 [M+Na]+ RT: 2.21분 (LC-MS 방법 034)

[1948]

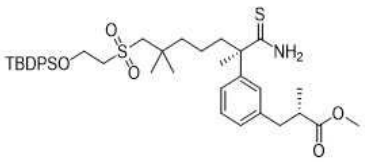
[1949] **중간체 138: 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-아미노-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1950]

[1951] 디메틸포름아미드(15 mL) 중 (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H-1, 1.25 g, 1.8 mmol), 암모늄 클로라이드(385 mg, 7.19 mmol) 및 N'N-디이소프로필에틸아민(9 mL, 10.8 mmol)의 교반된 용액에 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(2.05 g, 5.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(45 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 35 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.01 g, 80 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 92%(214 nm); 체류 시간: 2.24분(LC-MS 방법 27).

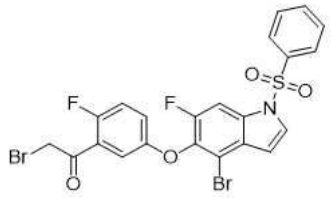
[1952] **중간체 139: 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-아미노-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-티옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트**



[1953]

[1954] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-아미노-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 138, 1.0 g, 1.44 mmol)의 교반된 용액에 로손 시약(758 mg, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.51 g, 49%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 97%(214 nm); 체류 시간: 2.30분(LC-MS 방법 33).

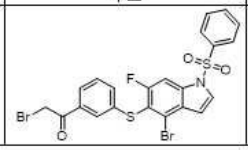
[1955] **중간체 140: 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온**



[1956]

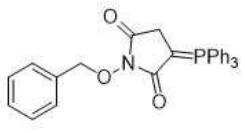
[1957] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 21B-1, 1.00 g, 1.68 mmol)의 교반된 용액에 피리디늄 트리브로마이드(537 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 60 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(650 mg, 56 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 608 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 97%(214 nm); 체류 시간: 2.11분(LC-MS 방법 4).

[1958] 다음 중간체는 중간체 140에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
140-1		2-브로모-1-(3-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)티오)페닐)에탄-1-온	606 *m/z* $[M+Na]^+$ RT 2.14분 (LC-MS 방법 42)

[1959]

[1960] **중간체 141: 1-(벤질옥시)-3-(트리페닐-15-포스판일리덴)피롤리딘-2,5-디온**



[1961]

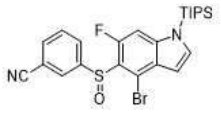
[1962] 디클로로메탄(80 mL) 중 말레산 무수물(1 g, 10.5 mmol) 및 O-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.75 g, 11.0 mmol)의 교반된 용액에 디클로로메탄(20 mL) 중 트리에틸아민(1.12 g, 11.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조질 (E)-4-((벤질옥시)아미노)-4-옥소부트-2-엔산을 수득하였다.

[1963] 위의 조질 (E)-4-((벤질옥시)아미노)-4-옥소부트-2-엔산을 아세트산 무수물(4 mL) 및 나트륨 아세테이트(0.20

g, 2.48 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시가 동안 교반하였다. 완료 시, 용액을 얼음물에 붓고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 침전물을 여과하여 수집하여 조질 1-(벤질옥시)-1H-피롤-2,5-디온을 수득하였다.

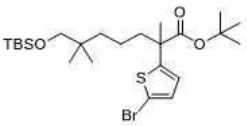
[1964] 아세트산(10 mL) 중 위의 조질 1-(벤질옥시)-1H-피롤-2,5-디온(0.5 g, 1.2 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(0.32 g, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(280 mg, 6 % 총 3 단계)로 수득하였다. MS(ESI): 466 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 1.32분(LC-MS 방법 4).

[1965] **중간체 142: 3-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)술피닐)벤조니트릴**

[1966] 

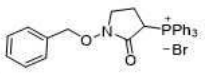
[1967] 디클로로메탄(20 mL) 중 3-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)티오)벤조니트릴(중간체 132-1, 1.30 g, 2.58 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(535 mg, 3.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 52 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 519, 521 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: >99%(214 nm); 체류 시간: 2.40분(LC-MS 방법 4).

[1968] **중간체 143: Tert-부틸 2-(5-브로모티오펜-2-일)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[1969] 

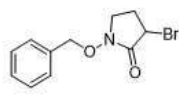
[1970] 디메틸포름아미드(80 mL) 중 tert-부틸 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸-2-(티오펜-2-일)헵타노에이트(중간체 16-19, 10000 mg, 22.7 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모-숙신이미드(1.10 eq, 4442 mg, 25.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-5% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10500 mg, 77 %)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 541, 543 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 87%(214 nm); 체류 시간: 4.67분(LC-MS 방법 33).

[1971] **중간체 144: (1-(벤질옥시)-2-옥소피롤리딘-3-일)트리페닐포스포늄 브로마이드**

[1972] 

[1973] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 1-(벤질옥시)-3-브로모피롤리딘-2-온(중간체 144A; 540 mg, 2.0 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(524 mg, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 30시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 테트라하이드로푸란으로 헹구고 건조시켜 표제 화합물(645 mg, 60%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 1.10분(LC-MS 방법 4).

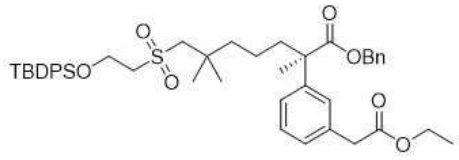
[1974] **중간체 144A: 1-(벤질옥시)-3-브로모피롤리딘-2-온**

[1975] 

[1976] 디클로로메탄(30 mL) 중 2,4-디브로모부티로일 클로라이드(1.32 g; 4.95 mmol)의 교반되고 냉각된(-20℃) 용액

에 디클로로메탄(20 mL) 중 O-벤질하이드록실아민(0.58 mL; 5.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.70 mL; 5.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 20 mL에 용해시키고, 격렬한 교반 하에 Amberlite IRA-400(OH^- 형태) 및 50% NaOH 용액 1.5 g으로 처리하였다. 4시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 물로 세척하였다. 합한 유기 상을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 60%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 270, 272 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 1.77분(LC-MS 방법 4).

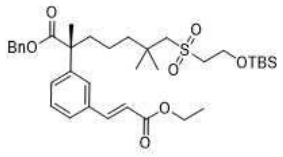
[1977] **중간체 145: 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1978]

[1979] 테트라하이드로푸란(120 mL) 중 아연(2.90 g, 44.4 mmol)의 교반된 현탁액에 요오드(0.19 g, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 에틸 브로모아세테이트(2.5 mL, 22.2 mmol)로 처리하고, 50℃에서 5분 동안 교반한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 N-메틸 피롤리돈(20 mL) 및 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (0)(0.19 g, 0.37 mmol) 및 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 6.00 g, 7.4 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.40 g, 41 %)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 793 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 2.49분(LC-MS 방법 4).

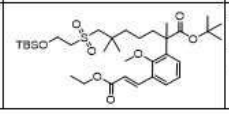
[1980] **중간체 146: 벤질 (R,E)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1981]

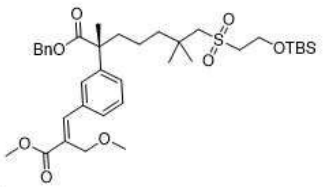
[1982] 1,4-디옥산(150 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 10.0 g, 14.6 mmol)의 교반된 용액에 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(6.58 g, 29.1 mmol), 칼륨 카르보네이트(6.04 mg, 43.7 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착체(1.19 g, 1.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(8.00 g, 83%)을 황색을 띤 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 659 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 86%(214 nm); 체류 시간: 2.34분(LC-MS 방법 4).

[1983] 다음 중간체는 중간체 146에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
146-1		tert-부틸 (E)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-2-메톡시페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	677 [M+Na] RT: 2.32분 (LC-MS 방법 26)

[1984]

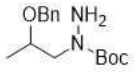
[1985] **중간체 147. 벤질 (R,E)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-2-(메톡시메틸)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[1986]

[1987] N-메틸-2-피롤리돈(20 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 5.00 g, 7.28 mmol), 메틸 2-(메톡시메틸)프로프-2-에노에이트(1.89 g, 14.6 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(7.6 mL, 43.7 mmol)의 교반된 용액에 팔라듐(II) 아세테이트(0.16 g, 0.728 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.68 g, 5.27 mmol, 72%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 711 *m/z* [M+Na]$^+$; 순도: 98%(214 nm); 체류 시간: 3.15분(LC-MS 방법 16).

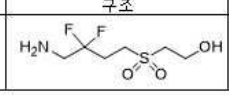
[1988] **중간체 148. Tert-부틸 1-(2-(벤질옥시)프로필)하이드라진-1-카르복실레이트**



[1989]

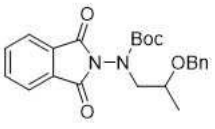
[1990] 에탄올(20 mL) 중 tert-부틸 N-(2-벤질옥시프로필)-N-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)카르바메이트(중간체 148A, 1.70 g, 4.14 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 하이드레이트(1.04 g, 20.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 3.85 mmol, 93%)을 무색 액체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 303 *m/z* [M+Na]$^+$; 순도: 91%(214 nm); 체류 시간: 1.80분(LC-MS 방법 4).

[1991] 다음 중간체는 중간체 148에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
148-1		2-((4-아미노-3,3-디플루오로부틸)술포닐)에탄-1-올	^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83-3.71(m, 4H), 3.41-3.34(m, 4H), 3.25(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66(t, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm

[1992]

[1993] **중간체 148A. Tert-부틸 (2-(벤질옥시)프로필)(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)카르바메이트**

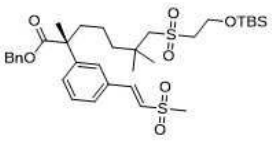


[1994]

[1995] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 트리페닐포스핀(3.31 g, 12.6 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃에서 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(2.5 mL, 12.6 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 2-벤질옥시프로판-1-올(700 mg, 4.21 mmol) 및 tert-부틸 N-(1,3-디옥소이소인돌린-

2-일)카르바메이트(3.49 g, 12.6 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 100 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.70 g, 3.93 mmol, 93%)을 무색 액체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 433 *m/z* $[M+Na]^+$; 순도: 83%(214 nm); 체류 시간: 2.05분(LC-MS 방법 4).

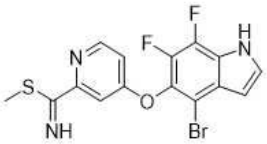
[1996] **중간체 149. 벤질 (R,E)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)비닐)페닐)헵타노에이트**



[1997]

[1998] 톨루엔(40 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 4.12 g, 5.99 mmol)의 교반된 용액에 1-메틸술포닐에틸렌(1.27 g, 12.0 mmol), 트리에틸아민(1.6 mL, 11.5 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀) 팔라듐 (0)(0.12 g, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.60 g, 63%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 665 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 97%(254 nm); 체류 시간: 2.23분(LC-MS 방법 4).

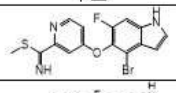
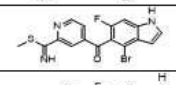
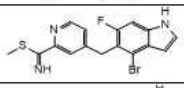
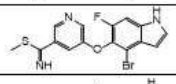
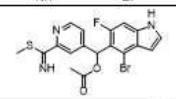
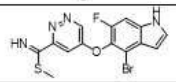
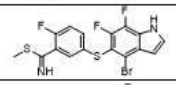
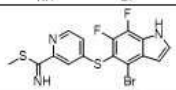
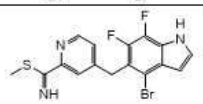
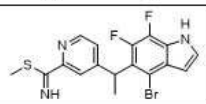
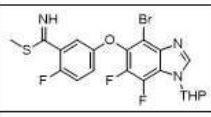
[1999] **중간체 150. 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트**



[2000]

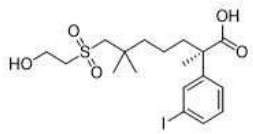
[2001] 아세톤(20 mL) 중 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르보티오아미드(중간체 133C-1, 340 mg, 0.88 mmol)의 교반된 용액에 요오도메탄(0.44 mL, 7.1 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(595 mg, 7.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 고체(0.32 g, 조질, 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용됨)로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 398, 400 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 68%(214 nm); 체류 시간: 1.57분(LC-MS 방법 17).

[2002] 다음 중간체는 중간체 150에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* [M+H]$^+$
150-1		메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트	380, 382 [M+H] RT: 1.58분 (LC-MS 방법 4)
150-2		메틸 4-(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-카르보닐)피리딘-2-카르비미도티오에이트	392, 394 [M+H] RT: 1.50분 (LC-MS 방법 17)
150-3		메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트	378, 380 [M+H] RT: 1.59분 (LC-MS 방법 4)
150-4		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-3-카르비미도티오에이트	380, 382 [M+H] RT: 1.83분 (LC-MS 방법 27)
150-5		(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(2-(이미노(메틸티오)메틸)피리딘-4-일)메틸 아세테이트	436, 438 [M+H] RT: 1.51분 (LC-MS 방법 4)
150-6		메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르비미도티오에이트	381, 383 [M+H] RT: 178분 (LC-MS 방법 21)
150-7		메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트	431, 433 [M+H] RT: 178분 (LC-MS 방법 003)
150-8		메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트	414, 416 [M+H] RT: 1.48분 (LC-MS 방법 22)
150-9		메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트	396, 398 [M+H] RT: 1.58분 (LC-MS 방법 42)
150-10		메틸 4-(1-(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)에틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트	410, 412 [M+H] RT: 1.77분 (LC-MS 방법 40)
150-11		메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트	500, 502 [M+H] RT: 1.77분 (LC-MS 방법 43)

[2003]

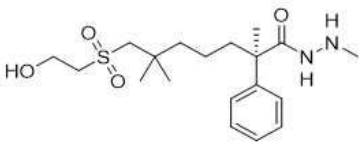
[2004] **중간체 151. (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[2005]

[2006] 메탄올(10 mL) 및 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 2.40 g, 3.49 mmol)의 교반된 용액에 1 M 리튬 하이드록사이드(10 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 71%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 501 *m/z* $[M+18]^+$; 순도: >99%(254 nm); 체류 시간: 1.38분(LC-MS 방법 4).

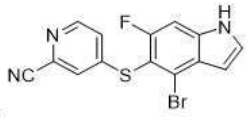
[2007] **중간체 152. (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드**



[2008]

[2009] 메탄올(20 mL) 중 (2R)-7-(2-하이드록시에틸술포닐)-2-(3-요오도페닐)-N',2,6,6-테트라메틸-헵탄하이드라지드(중간체 137-7, 1.20 g, 2.35 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(50% 습식 10%, 250 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선 분위기 하에 6시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 메탄올로 헹궜다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(0.66 g, 69%)을 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 385 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: 94%(214 nm); 체류 시간: 1.46분(LC-MS 방법 4).

[2010] **중간체 153. 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피콜리노니트릴**

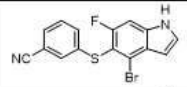
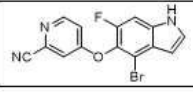
[2011] 

[2012] 디메틸포름아미드(350 mL) 중 4-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로-페닐)술파닐피리딘-2-카르보니트릴(중간체 153B, 70.00 g, 190 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(76 mL, 570 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물인 갈색 고체(75 g, (E)-4-((2-브로모-3-(2-(디메틸아미노)비닐)-6-플루오로-4-니트로페닐)티오)피콜리노니트릴)를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. . LC-MS: MS(ESI): 396, 398 *m/z* $[M-NHMe_2+H_2O]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 37%(254 nm)(LC-MS 방법 26).

[2013] 메탄올(200 mL) 및 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 위의 갈색 잔류물(75.0 g, 177 mmol)의 교반된 용액에 주석 클로라이드 디하이드레이트(79.97 g, 354 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 1000 mL 및 에틸 아세테이트 1000 mL로 희석하고, 1N 나트륨 하이드록사이드 용액을 사용하여 pH ~ 8로 알칼리화하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 에틸 아세테이트(3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 4-(4-브로모-6-플루오로-1-하이드록시-인돌-5-일)술파닐피리딘-2-카르보니트릴(61.00 g,167 mmol, 94.53 % 수율)을 갈색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: MS(ESI): 364, 366 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 58%(254 nm)(LC-MS 방법 3).

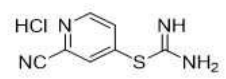
[2014] 테트라하이드로푸란(150 mL) 및 메탄올(150 mL) 중 2-브로모-1-페닐-에탄온(33.3 g, 167 mmol)의 교반된 용액에 4-(4-브로모-6-플루오로-1-하이드록시-인돌-5-일)술파닐피리딘-2-카르보니트릴(위의 갈색 고체, 61.00 g, 167 mmol) 및 트리에틸아민(47 mL, 335 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물 1000 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 4-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]피리딘-2-카르보니트릴(25.00 g,71.8 mmol, 43 % 3 단계)을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43(dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.3-7.37(m, 1H), 7.29(dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.16-7.14(m, 2H), 6.71-6.69(m, 1H).

[2015] 다음 중간체는 중간체 153, 및/또는 중간체 153A 내지 153B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
153-1		3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)벤조니트릴	347, 349
153-2		4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피콜리노니트릴	332, 334 [M+H] RT: 1.82분 (LC-MS 방법 4)

[2016]

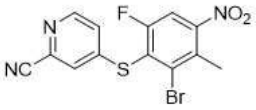
[2017] **중간체 153A. 2-시아노피리딘-4-일 카르밤이미도티오에이트 하이드로클로라이드**

[2018] 

[2019] 에탄올(300 mL) 중 4-클로로피리딘-2-카르보니트릴(100 g, 722 mmol)의 현탁액에 티오우레아(57.69 g, 758

mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 30분 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고 에탄올(2 x 200 mL)로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물(134 g, 593 mmol, 82%)을 녹색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 179 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 0.35분, 순도: >90%(214 nm)(LC-MS 방법 3).

[2020] **중간체 153B. 4-((2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페닐)티오)피콜리노니트릴**



[2021]

[2022] N,N-디메틸포름아미드(720 mL) 중 2-(2-시아노-4-피리딜)이소티오우레아 하이드로클로라이드(123 g, 573 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드록사이드(45.84 g, 1146 mmol) 및 물(574 g, 32 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 3-브로모-1,2-디플루오로-4-메틸-5-니트로-벤젠(151.61 g, 602 mmol)으로 처리하였다, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 물(3 x 1L)로 헹군 다음, 에틸 아세테이트(1 L)에 용해시켰다. 이 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 그런 다음 잔류물을 석유 에테르(1 L)로 1시간 동안 슬러리화하였다. 고체를 여과하여 수집하여 표제 화합물(200 g, 489 mmol, 85%)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 368, 370 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 91%(254 nm)(LC-MS 방법 33).

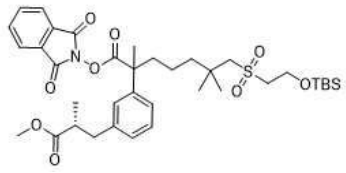
[2023] **중간체 154. 4-(4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르보닐)피콜리노니트릴**



[2024]

[2025] 디클로로메탄(30 mL) 및 디메틸술폭사이드(30 mL) 중 4-[(4-브로모-6-플루오로-1-트리이소프로필실릴-인돌-5-일)-하이드록시-메틸]피리딘-2-카르보니트릴(중간체 57B-1, 5.00 g, 9.95 mmol)의 교반된 용액에 1-하이드록시-1,2-벤즈요오독솔-3(1h)-온 1-옥사이드(11.1 g, 39.8 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 용액을 포화 나트륨 비카르보네이트(3 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.80 g, 96 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 500, 502 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.35분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 17).

[2026] **중간체 155. 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

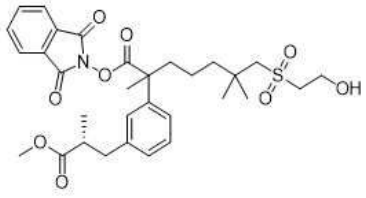


[2027]

[2028] 디클로로메탄(40 mL) 중 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 155A, 3.00 g, 4.99 mmol) 및 이미다졸(1.02 g, 15.0 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸디메틸클로로실란(1.50 g, 9.97 mmol)을 첨가하고 전체 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래프(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0 내지 30%로 용리)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3.50 g, 4.64 mmol, 93%)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.68분, 순도: 74%(214 nm)(LC-MS 방법 33).

[2029] **중간체 155A: 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로**

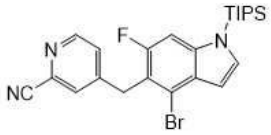
필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트



[2030]

[2031] 디클로로메탄(100 mL) 중 7-(2-하이드록시에틸술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-[3-[rac-(2R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소-프로필]페닐]헵탄산(중간체 76, 5.00 g, 11.0 mmol)의 교반된 용액에 2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(1.88 g, 11.5 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(67 mg, 0.548 mmol)을 첨가한 후 N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드(2.71 g, 13.1 mmol)를 실온에서 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 에틸 아세테이트 0 내지 50%로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 3.49 mmol, 32 %)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 602 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 74%(214 nm)(LC-MS 방법 33).

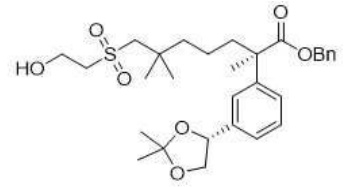
[2032] **중간체 156: 4-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)피콜리노니트릴**



[2033]

[2034] 테트라하이드로푸란(16 mL) 중 4-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(하이드록시)메틸)피콜리노니트릴(중간체 57B-1, 2.00 g, 3.98 mmol)의 교반된 용액에 인 트리브로마이드(1.1 mL, 11.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(50 ml)로 급랭시키고 포화 나트륨 카르보네이트(1 mL)를 사용하여 pH = 11이 될 때까지 염기성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-14% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 3.33 mmol, 84%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 486, 488 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.72분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

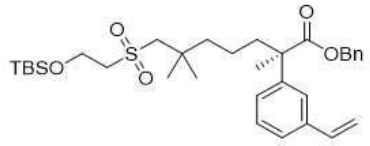
[2035] **중간체 157. 벤질 (R)-2-(3-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2036]

[2037] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-1,2-디하이드록시에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 155B, 330 mg, 0.531 mmol)의 교반된 용액에 2,2-디메톡시프로판(2.0 mL)을 첨가한 후, p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(20 mg, 0.106 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(270 mg, 0.49 mmol, 93%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 569 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.90분, 순도: 85%(214 nm)(LC-MS 방법 17).

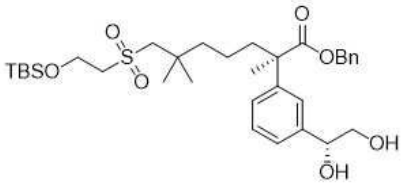
[2038] **중간체 157A. 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-(3-비닐페닐)헵타노에이트.**



[2039]

[2040] 1,4-디옥산(15 mL) 및 물(1.5 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(1.00 g, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(0.45 g, 2.91 mmol), 칼륨 카르보네이트(604 mg, 4.37 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(0.12 g, 0.146 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(550 mg, 0.937 mmol, 64 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 609 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.48분, 순도: 84%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

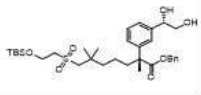
[2041] **중간체 157B. 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-1,2-디하이드록시에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2042]

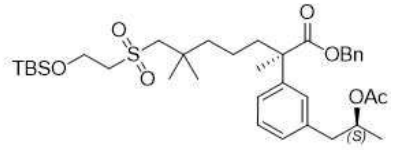
[2043] 물(4 mL) 및 tert-부탄올(4 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-2-(3-비닐페닐)헵타노에이트(중간체 157A, 350 mg, 0.596 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(247 mg, 1.79 mmol), 칼륨 페리시아나이드(589 mg, 1.79 mmol), 나트륨 비카르보네이트(150 mg, 1.79 mmol), $(DHQD)_2PHAL$(46 mg, 0.0596 mmol), 칼륨 오스메이트(0.0500 eq, 11 mg, 0.0298 mmol), 및 메탄술폰아미드(57 mg, 0.596 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 18시간 동안 교반하고, 포화 나트륨 술파이트(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(270 mg, 0.435 mmol, 72%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 643 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.04분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 17).

[2044] 다음 중간체는 중간체 157B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다(AD-믹스-α가 사용됨).

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
157B-1-1		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-1,2-디하이드록시에틸)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트	643 $[M+Na]^+$; RT: 2.04분 (LC-MS 방법 017)

[2045]

[2046] **중간체 158. 벤질 (R)-2-(3-((S)-2-아세톡시프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

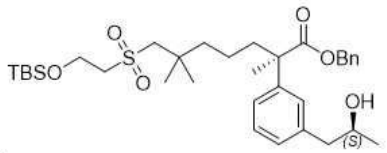


[2047]

[2048] 디클로로메탄(10 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-2-하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 158A, 1.20 g, 1.94 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.82

mL, 5.82 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(0.024 g, 0.194 mmol) 및 아세트산 무수물(0.276 mL, 2.90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(15 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄 30 mL로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0~20% 에틸 아세테이트로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.12 g, 1.69 mmol, 87%)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.41분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[2049] **중간체 158A. 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-2-하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

[2050] 

[2051] 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논(20 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 5 g, 7.28 mmol)의 교반된 용액에 아연(950 mg, 14.6 mmol), 나트륨 요오다이드(270 mg, 1.82 mmol), 피리딘(0.12 mL, 1.46 mmol), 니켈 요오다이드(230 mg, 0.728 mmol), 트리에틸아민 하이드로클로라이드(1 g, 7.28 mmol), 2,2'-비피리딘(110 mg, 0.728 mmol) 및 (S)-(-)-프로필렌 옥사이드(0.77 mL, 10.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물(30 mL)로 급랭시켰다. 형성된 고체를 여과로 제거하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0~40% 에틸 아세테이트로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 농축하여 표제 화합물(1.20 g, 1.94 mmol, 27 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 641 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.26분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄-HPLC 순도: >99% ee. (키랄 HPLC 조건: 컬럼: OJ-H(250 * 4.6 mm 5 μm); 이동상: n-헥산(0.1% 디에틸아민) : 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 90:10; 온도: 40℃; 유속: 1.0 mL/분; 파장: 220 nm. 주입 부피: 5 μl.

[2052] **중간체 159. 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-올**

[2053] 

[2054] 테트라하이드로푸란(80 mL) 및 물(40 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-1-트리이소프로필실릴-인돌-5-일)보론산(중간체 159A, 11.00 g, 15.9 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 퍼보레이트 테트라하이드레이트(7.36 g, 47.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 물(150 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6.00 g, 14.0 mmol, 88 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 386, 388 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.05분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 21).

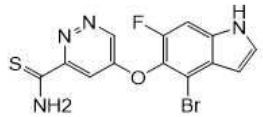
[2055] **중간체 159A. (4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)보론산**

[2056] 

[2057] 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 (4-브로모-6-플루오로-인돌-1-일)-트리이소프로필-실란(15.00 g, 40.5 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란/n-헵탄 에틸벤젠 중 2.0 M, 30.4 mL, 60.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반하고, 트리이소프로필 보레이트(14 mL, 60.7

mmol)로 처리한 다음, 실온으로 가온시키고 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10.00 g, 21.7 mmol, 54 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 414, 416 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 21).

[2058] **중간체 160. 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르보티오아미드**



[2059]

[2060] 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르복사미드(중간체 160B, 1.20 g, 3.42 mmol)의 교반된 용액에 인 펜타술파이드(1.52 g, 6.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(60 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(4 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(680 mg,1.76 mmol, 52 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 367, 369 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.57분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 21).

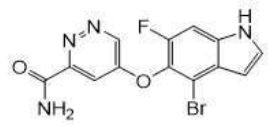
[2061] **중간체 160A. 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르복실레이트**



[2062]

[2063] N,N-디메틸포름아미드(50 mL) 중 메틸 5-클로로피리다진-3-카르복실레이트(2.30 g, 13.3 mmol)의 교반된 용액에 4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-올(5.15 g, 13.3 mmol) 및 세슘 카르보네이트(6.51 g, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.10 mmol, 31 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 366, 368 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.52분, 순도: 75%(254 nm)(LC-MS 방법 21).

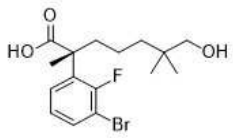
[2064] **중간체 160B. 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르복사미드**



[2065]

[2066] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르복실레이트(2.00 g, 4.10 mmol)의 교반된 용액에 암모니아 용액(물 중 28%, 15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(80 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 3.25 mmol, 79 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 351, 353 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.52분, 순도: 75%(254 nm)(LC-MS 방법 21).

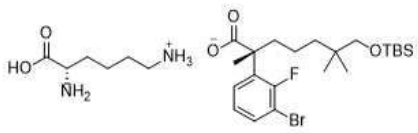
[2067] **중간체 161. (R)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-하이드록시-2,6,6-트리메틸헵탄산**



[2068]

[2069] 염산 /1,4-디옥산(4.0 M, 200 mL, 800 mmol) 중 (S)-5-아미노-5-카르복시펜탄-1-아미늄 (R)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 161A, 32.70 g, 52.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카겔 컬럼, 석유 중 0-35% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(18.00 g, 49.8 mmol, 95 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 383, 385 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.06분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 35).

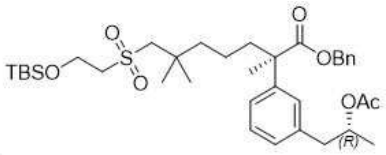
[2070] **중간체 161A. (S)-5-아미노-5-카르복시펜탄-1-아미늄 (R)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2071]

[2072] 에탄올/H_2O(v/v = 9/1, 600 mL) 중 (2S)-2,6-디아미노헥산산(18.24 g, 125 mmol)의 교반된 용액에 에탄올/H_2O(v/v = 9/1, 600 mL) 중 2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 40-1, 56.50 g, 119 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 천천히 냉각시키고, 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고 에탄올/물(v/v = 9/1, 100 mL)로 세척하고 40℃에서 진공 하에 2시간 동안 건조시켜 표제 화합물(27.50 g, 44.2 mmol, 37 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 475, 477 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.55분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 35). 키랄 HPLC 방법: 컬럼: IC-3 4.6*100 mm 3 μm; 획득 방법 설정: IC 10% B2; 공용매: EtOH[MeOH(7M) 중 1% 암모니아]; 주입 부피: 5.00 μL; 채널 이름: PDA Ch2 214 nm @ 4.8 nm; 실행 시간: 2.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃. 체류 시간 = 0.679분, 순도: >99%(214 nm).

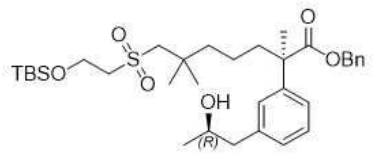
[2073] **중간체 162. 벤질 (R)-2-(3-((R)-2-아세톡시프로필)페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2074]

[2075] 디클로로메탄(10 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-2-하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(**중간체 162A**, 1.20 g, 1.94 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.82 mL, 5.82 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(0.024 g, 0.194 mmol) 및 아세트산 무수물(0.276 mL, 2.90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(15 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 그런 다음 잔류물을 석유 에테르 중 0~20% 에틸 아세테이트로 용리하는 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.12 g, 1.69 mmol, 87 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 683 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.41분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

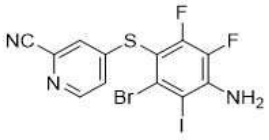
[2076] **중간체 162A. 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-2-하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2077]

[2078] 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논(20 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 5.00 g, 7.28 mmol)의 교반된 용액에 아연(950 mg, 14.6 mmol), 나트륨 요오다이드(270 mg, 1.82 mmol), 피리딘(0.12 mL, 1.46 mmol), 니켈 요오다이드(230 mg, 0.728 mmol), 트리에틸아민 하이드로클로라이드(1 g, 7.28 mmol), 2,2'-비피리딘(110 mg, 0.728 mmol) 및 (R)-(+)-프로필렌 옥사이드(10.0 eq, 5.2 mL, 72.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물(100 mL)로 급랭시켰다. 형성된 고체를 여과로 제거하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0~40% 에틸 아세테이트로 용리하는 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.70 g, 2.75 mmol, 38 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 641 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.23분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

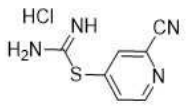
[2079] **중간체 163. 4-((4-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-3-요오도페닐)티오)피콜리노니트릴**



[2080]

[2081] 아세트산(250 mL) 중 4-(4-아미노-6-브로모-2,3-디플루오로-페닐)술파닐피리딘-2-카르보니트릴(중간체 163C, 33.00 g, 96.4 mmol)의 교반된 용액에 N-요오도숙신이미드(25.0 g, 111 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시키고. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고, 나트륨 비카르보네이트로 헹구고 건조시켜 표제 화합물(35.00 g,74.8 mmol, 78 %, 황색 고체)을 순수한 단일 위치이성질체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 468, 470 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.24분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

[2082] **중간체 163A. 2-시아노피리딘-4-일 카르밤이미도티오에이트 하이드로클로라이드**



[2083]

[2084] 에탄올(300 mL) 중 4-클로로피리딘-2-카르보니트릴(100.00 g, 722 mmol) 및 티오우레아(57.69 g, 758 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고, 에탄올로 헹구고 진공에서 건조시켜 표제 화합물(134.00 g,593 mmol, 82 %)을 녹색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 179 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 0.35분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

[2085] **중간체 163B. 4-((6-브로모-2,3-디플루오로-4-니트로페닐)티오)피콜리노니트릴**



[2086]

[2087] N,N-디메틸포름아미드(1000 mL) 중 2-시아노피리딘-4-일 카르밤이미도티오에이트 하이드로클로라이드(중간체 163A, 50 g, 232.9 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드록사이드(233 mL, 466 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 1-브로모-2,3,4-트리플루오로-5-니트로-벤젠(59.6 g, 233 mmol)으로 -60℃에서 처리하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(1500 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔

컬럼 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물 및 그의 위치이성질체(40 g, 46%)를 분리할 수 없는 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 372, 374 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.85/1.91분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 021).

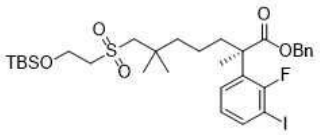
[2088] **중간체 163C. 4-((4-아미노-6-브로모-2,3-디플루오로페닐)티오)피콜리노니트릴**



[2089]

[2090] 아세트산(670 mL) 중 4-(6-브로모-2,3-디플루오로-4-니트로-페닐)술파닐피리딘-2-카르보니트릴(중간체 163B, 67 g, 180.04 mmol)의 교반된 용액에 Fe(30 g, 540.12 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물 및 그의 위치이성질체를 분리할 수 없는 혼합물(51 g, 80%)로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 342, 344 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분, 순도: 85%(254 nm)(LC-MS 방법 003).

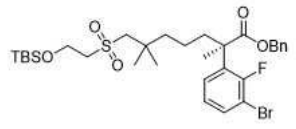
[2091] **중간체 164. 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(2-플루오로-3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2092]

[2093] 1,4-디옥산(15 mL) 중 벤질 (2R)-2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-7-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸술포닐]-2,6,6-트리메틸-헵타노에이트(중간체 164A, 1.50 g, 2.28 mmol) 및 N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민(0.2000 eq, 64 mg, 0.456 mmol)의 교반된 용액에 구리(I) 요오다이드(44 mg, 0.228 mmol) 및 나트륨 요오다이드(684 mg, 4.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 1,4-디옥산(10 mL)으로 세척하였다. 합한 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 15-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 1.70 mmol, 75 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.46분, 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

[2094] **중간체 164A: 벤질 (R)-2-(3-브로모-2-플루오로페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**

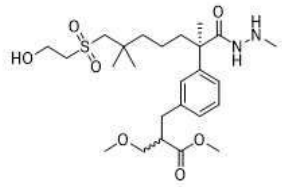


[2095]

[2096] 메탄올(200 mL) 중 벤질 (2R)-2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-7-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸술파닐]-2,6,6-트리메틸-헵타노에이트(14.50 g, 23.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%, 20 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(0.200 eq, 5.73 g, 4.63 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(400 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(15.00 g, 22.8 mmol, 98 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.49분, 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

[2097] **중간체 165A(부분입체이성질체 1) 및 165B(부분입체이성질체 2). 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질**

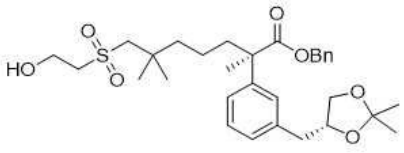
체 1 및 2.



[2098]

[2099] 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트(중간체 137-4, 2.40 g, 4.66 mmol)의 2개의 부분입체이성질 혼합물을 다음 조건 하에 SFC 키랄 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Thar, Waters); 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm, 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/에탄올(첨가물: 메탄올(7M) 중 0.5% 암모니아) = 60/40, 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.6분; 샘플 용액: 메탄올 40 mL에 2400 mg 용해, 주입 부피: 1.0 mL. 첫번째 용리액(1.0 g, 1.94 mmol, 42%, ee: >99%)을 중간체 165A로 지정하였고; 두번째 용리액(1.1 g, 2.1 mmol, 46%, ee: >99%)을 중간체 165B로 지정하였다. 키랄 HPLC 조건: 컬럼 이름: AD-H 4.6*100 mm, 5 μm; 이동상: 이산화탄소/EtOH[첨가물: 메탄올(7M) 중 1% 암모니아]; 주입 부피: 5.00 μL; 채널 이름: PDA Ch1 214 nm @ 4.8 nm; 실행 시간: 4.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi. 체류 시간: 중간체 165A: 1.49분; 중간체 165B: 2.17분.

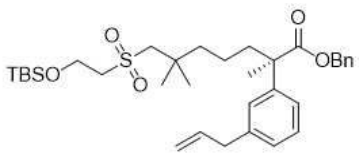
[2100] **중간체 166. 벤질 (R)-2-(3-(((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2101]

[2102] N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 중간체 166B(500 mg, 0.787 mmol)의 교반된 용액에 2,2-디메톡시프로판(3.0 mL) 및 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(30 mg, 0.157 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 x 40 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(400 mg, 0.708 mmol, 90 %, 1,3-디옥솔란에서 R 및 S의 ~7:3 혼합물)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 583 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 1.90분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 017).

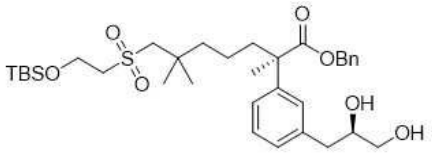
[2103] **중간체 166A. 벤질 (R)-2-(3-알릴페닐)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2104]

[2105] 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 137E, 1.00 g, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.49 g, 2.91 mmol), CsF(887 mg, 5.84 mmol) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀(0.17 g, 0.146 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 0.937 mmol, 68 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 623 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.48분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

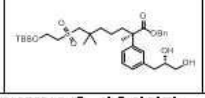
[2106] **중간체 166B. 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-2,3-디하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트**



[2107]

[2108] 물(5.6 mL) 및 tert-부탄올(5.6 mL) 중 중간체 166A(500 mg, 0.833 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(346 mg, 2.86 mmol), 칼륨 페리시아나이드(3.00 eq, 825 mg, 2.506 mmol), 나트륨 비카르보네이트(210 mg, 2.506 mmol), $(DHQD)_2PHAL$(65 mg, 0.0833 mmol), 칼륨 오스메이트 디하이드레이트(015.4 mg, 0.042 mmol), 및 메탄술폰아미드(80 mg, 0.833 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 18시간 동안 교반하고, 수성 나트륨 술파이트(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 0.787 mmol, 94 %, 디올 위치에서 R 및 S의 ~7:3 혼합물)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 657 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.04분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 017). 키랄 HPLC 조건: 컬럼 : OJ-H(250*4.6 mm 5 μm); 이동상: n-헥산(0.1% 디에틸아민) : 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 90 : 10; 온도: 40℃; 유속:1.0 mL/분; 검출 파장: 214 nm& 254 nm; 기기: SHIMADZU; 주입 부피: 8 μL. 체류 시간: 9.45분(S 이성질체: 7.26분 대비)

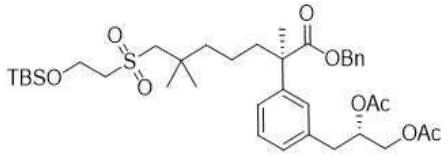
[2109] 다음 중간체는 중간체 166B에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
166B-1*		벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-2,3-디하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R)	657 $[M+Na]^+$ RT: 2.09분 (LC-MS 방법 4)

*참고: (DHQ)2PHAL 을 사용하였다.

[2110]

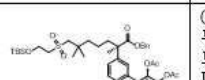
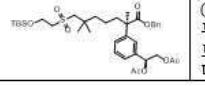
[2111] **중간체 167. (S)-3-(3-((R)-1-(벤질옥시)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트**



[2112]

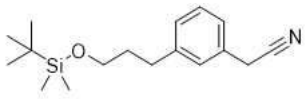
[2113] 디클로로메탄(500 mL) 중 벤질 (R)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-2,3-디하이드록시프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 166B-1, 32.3 g, 50.9 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(42 mL, 305.4 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(1.25 g, 10.1 mmol) 및 아세트산 무수물(14.5 mL, 151 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(500 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(33.7 g, 46.9 mmol, 93 %)을 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 741 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.26분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

[2114] 다음 중간체는 중간체 167에 대해 기재된 절차에 기반하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
167-1		(R)-3-(3-((R)-1-(벤질옥시)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R)	741 $[M+Na]^+$ RT: 2.26분 (LC-MS 방법 4)
167-2		(S)-1-(3-((R)-1-(벤질옥시)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)에탄-1,2-디일 디아세테이트	727 $[M+Na]^+$ RT: 2.26분 (LC-MS 방법 003)

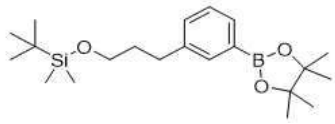
[2115]

[2116] **중간체 168. 2-(3-(3-((Tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)아세토니트릴**

[2117] 

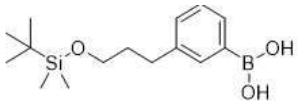
[2118] 톨루엔(36 mL) 및 물(1.8 mL) 중 (3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)보론산(중간체 168B, 5 g, 16.99 mmol)의 교반된 용액에 2-아미노아세토니트릴 하이드로클로라이드(3.14 g, 33.98 mmol) 및 나트륨 니트라이트(2.93 g, 42.48 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가열하고 8시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 100 mL에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(100-200 메시 실리카 겔, 구배: 헵탄 중 50-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4.4 g(90%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 290 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(220 nm). 체류 시간: 3.09분(LC-MS 방법 045). ^{1}H NMR(400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13(m, 3H), 3.96(s, 2H), 3.56(t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.63-2.58(m, 2 H), 1.75-1.70(m, 2 H), 0.85(s, 9 H), 0.03(s, 6 H) ppm.

[2119] **중간체 168A. Tert-부틸디메틸(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로폭시)실란**

[2120] 

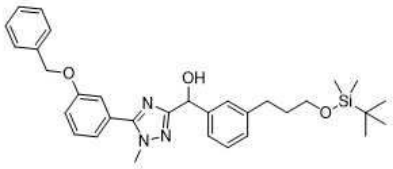
[2121] 1,4-디옥산(600 mL) 중 (3-(3-브로모페닐) 프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(30 g, 0.091 mol)의 교반된 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(34.69 g, 0.136 mol), 칼륨 아세테이트(13.4 g, 0.13 mol, 1.5 eq) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드(3.3 g, 0.004 mol, 0.05 eq)를 실온에서 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 16시간 동안 교반하고, 물(300 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 헵탄 중 5% 에틸 아세테이트로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(100-200 메시 실리카 겔)로 정제하여 29.4 g(86%)의 표제 화합물을 무색 액체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 377 m/z $[M+H]^+$, 순도: 97%(220 nm). 체류 시간: 3.66분(LC-MS 방법 045). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51(s, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.33-7.24(m, 2H), 3.55(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.62(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77-1.68(m, 2H), 1.28(s, 12H), 0.87(s, 9H), 0.02(s, 6H).

[2122] **중간체 168B. (3-(3-((Tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)보론산**

[2123] 

[2124] 테트라하이드로푸란(50 mL) 및 메탄올(50 mL) 중 ((3-(3-브로모페닐) 프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(10 g, 30.36 mmol), 하이포디보르산(4.08 g, 45.54 mol) 및 칼륨 아세테이트(7.45 g, 75.91mmol)의 교반된 용액에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄(1.24 g,1.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 2시간 동안 교반하고, 염수/물(1:1)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(100-200 메시 실리카 겔, 구배: 헵탄 중 50-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 6.2 g(69%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 295 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(220 nm). 체류 시간: 2.74분(LC-MS 방법 045).

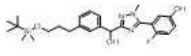
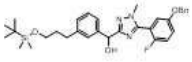
[2125] **중간체 169. [5-(3-벤질옥시페닐)-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-[3-[3-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시프로필]페닐]메탄올**



[2126]

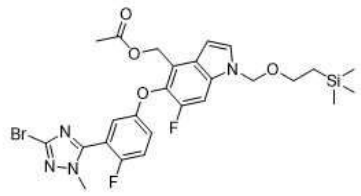
[2127] 3 mL 테트라하이드로푸란 중 5-(3-벤질옥시페닐)-3-브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(200 mg, 0.58 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 이소프로필-마그네슘 클로라이드-리튬 클로라이드(1.04 mmol; 테트라하이드로푸란 중 1.3 M 용액 0.8 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 0℃에서 교반하고, 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 3 ml 테트라하이드로푸란 중 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)벤즈알데하이드(200 mg, 1.24 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼, 에틸 아세테이트/n-헵탄 = 1:1)로 정제하여 316 mg(65%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 544 m/z $[M+H]^+$; 순도: 96%(220 nm); 체류 시간: 3.26분(LC-MS 방법 045). ^{1}H NMR(400.23 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.43-7.31(m, 10H), 7.122-7.16(m, 2H), 7.05(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.88(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.58(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.63-2.57(m, 2H), 1.76-1.70(m, 2H), 0.85(s, 9H), 0.03(s, 6H) ppm.

[2128] 다음 중간체는 중간체 169에 대해 기재된 유사한 절차를 활용하여 제조하였다.

중간체 번호	구조	이름	MS *m/z* $[M+H]^+$
169-1		3-(3-((3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)(하이드록시)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페놀	472 $[M+H]^+$; RT: 2.74(LC-MS 방법 45). ^{1}H NMR(400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75(s, 1H), 7.25-7.21(m, 4H), 7.05(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.90(m, 2H), 5.91(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.71(d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.58(t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.59(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.71(m, 2H), 0.85(s, 9H) 0.3(s, 6H) ppm.
169-2		(5-(5-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)메탄올	562 $[M+H]^+$; RT: 3.25(LC-MS 방법 45)

[2129]

[2130] **중간체 170. [5-[3-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-플루오로-페녹시]-6-플루오로-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)인돌-4-일]메틸 아세테이트**

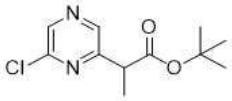


[2131]

[2132] 디클로로메탄(100 mL) 중 (5-(3-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인돌-4-일)메탄올(10.3 g, 18.21 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(4.9 g, 36.7 mmol)의 교반된 냉각된(0℃) 용액에 아세틸 클로라이드(2.2 g, 27.75 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석한 다음, 그 후에 0.1M 염산, 수성 나트륨 비카르보네이트 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 실리카 겔을 통해 여과하고, 추가 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 10.75 g(97%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 607, 609 m/z $[M+H]^+$; 순도: 96%(220 nm); 체류 시간: 3.01분(LC-MS 방법 045). ^{1}H NMR(400.23 MHz, DMSO-d^6) δ 7.81(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55(t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.30(dt, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 7.13(dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 6.79(d, *J* =3.2 Hz, 1H), 5.67(s, 2H), 5.45-5.41(m, 2H), 3.86(d,

J = 1.6 Hz, 3 H), 3.58(t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.95(s, 3H), , 0.92(t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.05(m, 9H) ppm.

[2133] **중간체 171. Tert-부틸 2-(6-클로로피라진-2-일)프로파노에이트**

[2134] 

[2135] 테트라하이드로푸란(60 mL) 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중 1M, 201 mL, 201 mmol)의 교반되고 냉각된(-10℃) 용액에 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 tert-부틸 프로피오네이트(10 mL, 67.1 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 -10℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 2,6-디클로로피라진(10.00 g, 67.1 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 수용액(100 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(9.50 g, 58%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 243 m/z $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm). 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 003).

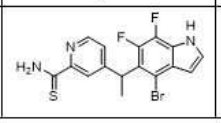
[2136] **중간체 172. 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르보티오아미드**

[2137] 

[2138] 디메틸포름아미드(6 mL) 및 물(0.6 mL) 중 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)피콜리노니트릴(중간체 172D, 0.55 g, 1.09 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드로술파이드(0.37 g, 6.54 mmol) 및 마그네슘 클로라이드(0.31 g, 3.27 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-45% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.35 g, 84 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 382, 384 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.95분(LC-MS 방법 43).

[2139] 다음 중간체는 중간체 172에 대해 기재된 유사한 절차를 활용하여 제조하였다.

[2140]

중간체 번호	구조	이름	MS m/z $[M+H]^+$
172-1		4-(1-(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)에틸)피리딘-2-카르보티오아미드	396, 398 $[M+H]^+$; RT: 1.70(LC-MS 방법 40).

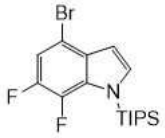
[2141] **중간체 172A. 4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌**

[2142] 

[2143] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 5-브로모-1,2-디플루오로-3-니트로벤젠(20.00 g, 84.0 mmol)의 교반되고 냉각된(-50℃) 용액에 비닐 마그네슘 브로마이드(테트라하이드로푸란 중 1M, 210 mL, 210 mmol)의 용액을 적가하였다(). 반응 혼합물을 -50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드(300 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(80 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르

중 0-3% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.20 g, 16 %)을 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52(bs, 1H), 7.28-7.26(m, 1H), 7.19-7.16(m, 1H), 6.59-6.56(m, 1H) ppm.

[2144] **중간체 172B. 4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌**

[2145] 

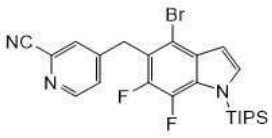
[2146] 테트라하이드로푸란(60 mL) 중 4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌(중간체 172A, 5.00 g, 21.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 하이드라이드(0.90 g, 22.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 이 온도에서 교반한 다음, 클로로트리이소프로필실란(4.57 g, 23.7 mmol)으로 처리하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-1% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5.85 g, 70%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 6.63(t, J = 2.8 Hz, 1H), 1.74-1.59(m, 3H), 1.14(d, J = 7.6 Hz, 18H) ppm.

[2147] **중간체 172C. 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(하이드록시)메틸)피콜리노니트릴**

[2148] 

[2149] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(중간체 172B, 1.80 g, 4.63 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(테트라하이드로푸란 중 2M, 2.8 mL, 5.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 4-포름일피리딘-2-카르보니트릴(0.67 g, 5.10 mmol)로 처리하고, -78℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 수성 암모늄 클로라이드(20 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 73 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 520, 522 m/z $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 40).

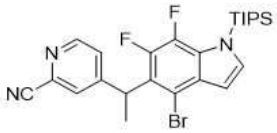
[2150] **중간체 172D. 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)피콜리노니트릴.**

[2151] 

[2152] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)(하이드록시)메틸)피콜리노니트릴(중간체 172C, 1.80 g, 3.46 mmol)의 교반된 용액에 인 트리브로마이드(2.0 mL, 20.8 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 40시간 동안 교반하고, 물(45 mL)로 급랭시키고 수성 나트륨 카르보네이트를 사용하여 pH ~ 11이 될 때까지 염기성화한 후, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-14% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.94 g, 45 %, LC-MS: MS(ESI): 504 m/z $[M+H]^+$, 순도: 84%(214 nm). 체류 시간: 2.33분(LC-MS 방법 40))을 오일로 수득하고 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피콜리노니트릴(270 mg, 17 %, LC-MS: MS(ESI): 504, 506 m/z

$[M+H]^+$, 순도: 76%(214 nm). 체류 시간: 1.61분(LC-MS 방법 40))을 백색 고체로 수득하였다.

[2153] **중간체 173. 4-(1-(4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)에틸)피콜리노니트릴**



[2154]

[2155] 건조 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)피콜리노니트릴(중간체 172D, 2.60 g, 5.15 mmol)의 교반된 용액에 리튬 디이소프로필아미드(3.6 mL, 7.22 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, -78℃로 냉각시키고, 메틸 요오다이드(0.45 mL, 7.22 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물로 급랭시키고, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(2.50 g, 96 %)을 갈색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 518, 520 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 86%(214 nm). 체류 시간: 2.75분(LC-MS 방법 40).

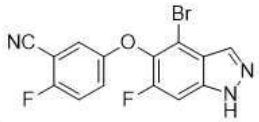
[2156] **중간체 174. 5-((6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[2157]

[2158] 메탄올(15 mL) 중 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 1, 1.10 g, 3.00 mmol)의 교반된 탄소 상 팔라듐(10%, ~50% 습식, 319 mg) 및 나트륨 비카르보네이트(503 mg, 5.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 하에 실온 및 압력에서 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(700 mg, 79 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 289 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm). 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 40).

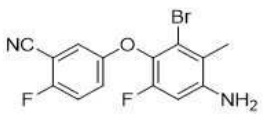
[2159] **중간체 175. 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**



[2160]

[2161] 아세트산(250 mL) 중 5-(4-아미노-2-브로모-6-플루오로-3-메틸페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 175A, 5.5 g, 16.2 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 니트라이트(1.2 g, 16.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(250 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5 g, 88 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 350, 352 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 92%(254 nm). 체류 시간: 1.55분(LC-MS 방법 42).

[2162] **중간체 175A. 5-(4-아미노-2-브로모-6-플루오로-3-메틸페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

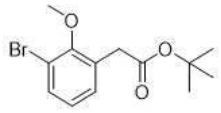


[2163]

[2164] 아세트산(180 mL) 중 5-(2-브로모-6-플루오로-3-메틸-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(**중간체 2B**, 30.00 g, 81.3 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(13.62 g, 244 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안

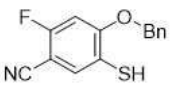
교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(500 mL)에 담갔다. 생성된 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 10 % 에틸 아세테이트로 마쇄하여 표제 화합물(29.00 g, 85.5 mmol)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 339, 341 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.95분(LC-MS 방법 42).

[2165] **중간체 176. Tert-부틸 2-(3-브로모-2-메톡시페닐)아세테이트**

[2166] 

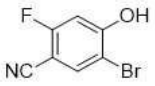
[2167] 테트라하이드로푸란(200 mL) 및 tert-부탄올(100 mL) 중 2-(3-브로모-2-메톡시-페닐) 아세트산(23.00 g, 97.9 mmol)의 교반된 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트(1.50 eq, 34 mL, 147 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(3.59 g, 29.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 물 200 ml로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(30:70 물: 아세토니트릴로 용리)로 정제하여 표제 화합물(9.01 g, 62 %)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 301, 303 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 40).

[2168] **중간체 177. 4-(벤질옥시)-2-플루오로-5-메르캅토벤조니트릴**

[2169] 

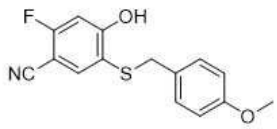
[2170] 트리플루오로아세트산(80 ml) 중 4-(벤질옥시)-2-플루오로-5-((4-메톡시벤질)티오)벤조니트릴(중간체 177C, 40 g, 105 mmol)의 교반된 용액에 아니솔(8 ml)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 4시간 동안 아르곤 하에 교반하고 농축하여 조질 표제 화합물(50.00 g, 70%)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: MS(ESI): 260 m/z $[M+H]^+$, 순도: 38%(254 nm). 체류 시간: 2.30분(LC-MS 방법 40).

[2171] **중간체 177A. 5-브로모-2-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴**

[2172] 

[2173] 아세토니트릴(600 ml) 중 2-플루오로-4-하이드록시-벤조니트릴(90 g, 656 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모-숙신이미드(116.8 g, 656 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산(60 ml, 676 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트(1500 ml)로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(35.00 g, 25 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 216, 218 m/z $[M+H]^+$, 순도: 86%(254 nm). 체류 시간: 1.33분(LC-MS 방법 40).

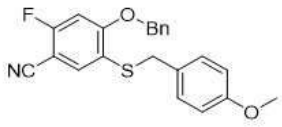
[2174] **중간체 177B. 2-플루오로-4-하이드록시-5-((4-메톡시벤질)티오)벤조니트릴**

[2175] 

[2176] 1,4-디옥산(600 ml) 중 5-브로모-2-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴(중간체 177A, 35.00 g, 162 mmol), Xantphos(9.38 g, 16.2 mmol), 4-메톡시벤질 메르캅탄(2.00 eq, 45 mL, 324 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(7.42 g, 8.10 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(56 ml, 324 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 아르곤 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(1000 ml)에 담그고, 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고,

농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(30.00 g, 64 %)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 288 m/z $[M-H]^+$, 순도: 51%(214 nm). 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 40).

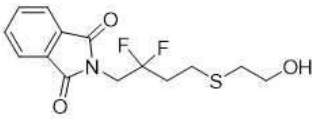
[2177] **중간체 177C. 4-(벤질옥시)-2-플루오로-5-((4-메톡시벤질)티오)벤조니트릴**



[2178]

[2179] 아세톤(600 ml) 중 2-플루오로-4-하이드록시-5-((4-메톡시벤질)티오)벤조니트릴(중간체 177B, 46.88 g, 162 mmol) 및 벤질 브로마이드(39 ml, 324 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(44.79 g, 324 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 아르곤 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(1000 ml)에 담그고, 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(40.00 g, 65 %)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 402 m/z $[M+Na]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.18분(LC-MS 방법 40).

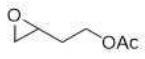
[2180] **중간체 178. 2-(2,2-디플루오로-4-((2-하이드록시에틸)티오)부틸)이소인돌린-1,3-디온**



[2181]

[2182] 디클로로메탄(100 mL) 중 2-(2,2-디플루오로-4-요오도부틸)이소인돌린-1,3-디온(중간체 178F, 7.40 g, 20.3 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(3.04 g, 22.0 mmol)의 교반된 용액에 2-메르캅토에탄올(2.6 mL, 36.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5.70 g, 84%)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 338 m/z $[M+Na]^+$, 순도: 94%(214 nm), 체류 시간: 1.70분(LC-MS 방법 51).

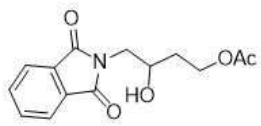
[2183] **중간체 178A. 2-(옥시란-2-일)에틸 아세테이트**



[2184]

[2185] 건조 디클로로메탄(1000 mL) 중 부트-3-엔-1-일 아세테이트(60.00 g, 526 mmol)의 교반된 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(181.3 g, 1052 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8시간 동안 교반하고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 포화 나트륨 카르보네이트(500 mL x 2)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(10:1 석유 에테르: 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(45.00 g, 46%)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 131 m/z $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.29분(LC-MS 방법 004).

[2186] **중간체 178B. 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-하이드록시부틸 아세테이트**

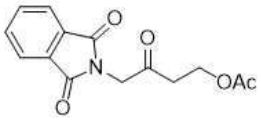


[2187]

[2188] 건조 2-프로판올(1500 mL) 중 2-(옥시란-2-일)에틸 아세테이트(중간체 178A, 40.00 g, 307 mmol)의 교반된 용액에 프탈이미드(49.74 g, 460.5 mmol) 및 피리딘(5.0 mL, 61.5 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(600 mL)에 용해시키고, 여과하고, 농축하여

표제 화합물(68.50 g, 78 %)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: MS(ESI): 278 m/z $[M+H]^+$, 순도: 69%(254 nm). 체류 시간: 1.52분(LC-MS 방법 003).

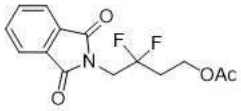
[2189] **중간체 178C. 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-옥소부틸 아세테이트**



[2190]

[2191] 건조 디클로로메탄(1000 mL) 중 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-하이드록시부틸 아세테이트(중간체 178B, 68.50 g, 247 mmol)의 교반된 용액에 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤조디옥솔-3-(1h)-온(157.18 g, 371 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 고체를 여과하였다. 여과액을 포화 나트륨 술파이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(45.00 g, 63 %)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 276 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm). 체류 시간: 1.59분(LC-MS 방법 51).

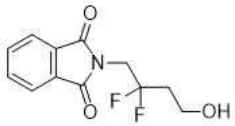
[2192] **중간체 178D. 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3,3-디플루오로부틸 아세테이트**



[2193]

[2194] 건조 디클로로에탄(1000 mL) 중 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-옥소부틸 아세테이트(중간체 178C, 65.00 g, 236 mmol)의 교반된 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]술푸르 트리플루오라이드(305 mL, 1653 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(1000 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(51.00 g, 171 mmol)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 298 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 1.79분(LC-MS 방법 51).

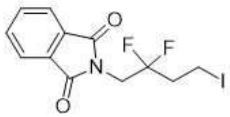
[2195] **중간체 178E. 2-(2,2-디플루오로-4-하이드록시부틸)이소인돌린-1,3-디온**



[2196]

[2197] 디클로로메탄(40 mL) 및 메탄올(200 mL) 중 4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3,3-디플루오로부틸 아세테이트(중간체 178D, 41.00 g, 138 mmol)의 교반된 용액에 아세틸 클로라이드(4.9 mL, 68.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 20-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(21 g, 2 단계에 걸쳐 42%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 256 m/z $[M+H]^+$, 순도: 70%(254 nm), 체류 시간: 1.60분(LC-MS 방법 51).

[2198] **중간체 178F. 2-(2,2-디플루오로-4-요오도부틸)이소인돌린-1,3-디온**



[2199]

[2200] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 2-(2,2-디플루오로-4-하이드록시부틸)이소인돌린-1,3-디온(중간체 178E, 8.00

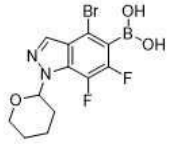
g, 31.3 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(1.60 g, 23.5 mmol) 및 트리페닐포스핀(6.17 g, 23.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 다음, 요오드(4.50 g, 17.7 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(7.40 g, 60%)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 366 m/z $[M+H]^+$, 순도: 92%(254 nm), 체류 시간: 1.96분(LC-MS 방법 51).

[2201] **중간체 179. 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**

[2202] 

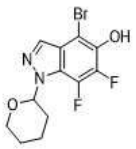
[2203] 아세톤(25 mL) 중 (3-시아노-4-플루오로페닐)(2,4,6-트리메톡시페닐)-13-요오단일 4-메틸벤젠술포네이트(중간체 179C, 1.10 g, 1.88 mmol)의 교반된 용액에 4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-올(중간체 179B, 0.69 g, 2.07 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(0.78 g, 5.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하고 여과하였다. 여과액을 2N 수성 나트륨 하이드록사이드(2 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.38 g, 45 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 474, 476 *m/z* $[M+Na]^+$, 순도: 92%(214 nm), 체류 시간: 2.67분(LC-MS 방법 32).

[2204] **중간체 179A. (4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)보론산**

[2205] 

[2206] -78℃에서 테트라하이드로푸란(75mL) 중 4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(5.00 g, 15.8 mmol)의 교반된 용액에 리튬 디이소프로필아미드(9.5 mL, 18.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음 트리메틸 보레이트(5.3 mL, 47.3 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(30g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.82 g, 67 %)을 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83(s, 2H), 8.14(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.92-5.69(m, 1H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.73-3.61(m, 1H), 2.46-2.36(m, 1H), 2.14-2.04(m, 2H), 2.12-1.73(m, 1H), 1.62-1.51(m, 2H) ppm.

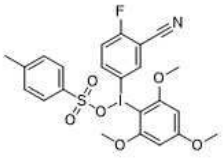
[2207] **중간체 179B. 4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-올**

[2208] 

[2209] 에탄올(6 mL) 중 (4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)보론산(중간체 179A, 200 mg, 0.554 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(0.15 mL, 4.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 에틸 아세테이트(3 x 20 m)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페

이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(123 mg, 67 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 331, 333 *m/z* $[M-H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.58분(LC-MS 방법 51).

[2210] **중간체 179C. (3-시아노-4-플루오로페닐)(2,4,6-트리메톡시페닐)-13-요오단일 4-메틸벤젠술포네이트**

[2211] 

[2212] 아세토니트릴(20 mL) 중 2-플루오로-5-요오도벤조니트릴(2.00 g, 8.10 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(1.56 g, 8.18 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(1.41 g, 8.18 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 55℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1,3,5-트리메톡시벤젠(1.42 g, 8.42 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 55℃에서 추가 30분 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르로 마쇄하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 마쇄하고 건조시켜 표제 화합물(1.87 g, 39 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 416 *m/z* $[M-OTs]^+$, 순도: 92%(214 nm), 체류 시간: 1.46분(LC-MS 방법 32).

[2213] **중간체 180. 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**

[2214] 

[2215] 아세토니트릴(300 mL) 중 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 180D, 1.88 g, 5.11 mmol)의 교반된 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(2.3 mL, 25.5 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(128 mg, 0.511 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 40℃에서 2시간 동안 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 95 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 474, 476 *m/z* $[M+Na]^+$, 순도: 93%(214 nm), 체류 시간: 2.05분(LC-MS 방법 43).

[2216] **중간체 180A. 2-브로모-3,4,5-트리플루오로-6-니트로아닐린**

[2217] 

[2218] 아세트산(15 mL) 중 3,4,5-트리플루오로-2-니트로아닐린(2.00 g, 10.4 mmol)의 교반된 용액에 브로민(0.64 mL, 12.5 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 얼음물(80 ml)에 붓고, 밤새 방치하였다. 형성된 황색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-브로모-3,4,5-트리플루오로-6-니트로-아닐린(2.00 g, 71 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 271, 273 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 89%(254 nm), 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 43).

[2219] **중간체 180B. 5-(3-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

[2220] 

[2221] 디메틸포름아미드(200 mL) 중 2-브로모-3,4,5-트리플루오로-6-니트로아닐린(중간체 180A, 20.00 g, 73.8 mmo

l)의 용액에 0℃에서 2-플루오로-5-하이드록시-벤조니트릴(9.1 g, 66.4 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(115.3 g, 111 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(400 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼 x 2, 및 석유 에테르 중 0-80% 디클로로메탄로 용리)로 정제하여 표제 화합물(20.00 g, 70 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 388, 390 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.94분(LC-MS 방법 003).

[2222] **중간체 180C. 5-(3,4-디아미노-2-브로모-5,6-디플루오로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴**

[2223] 

[2224] 아세트산(400 mL) 중 5-(3-아미노-2-브로모-5,6-디플루오로-4-니트로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 180B, 21.00 g, 54.1 mmol)의 교반된 용액에 철 분말(9.07 g, 162 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(800 mL) 및 에틸 아세테이트(400 mL)로 희석하고 여과하여 고체를 제거하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(5 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(16.00 g, 83 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 358, 360 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm), 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 43).

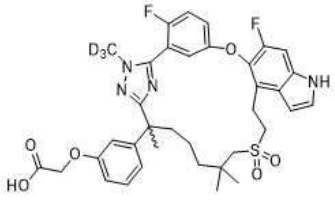
[2225] **중간체 180D. 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴**

[2226] 

[2227] 디메틸포름아미드(8 mL) 중 5-(3,4-디아미노-2-브로모-5,6-디플루오로페녹시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 180C, 2.00 g, 5.58 mmol)의 교반된 용액에 트리메틸 오르토포르메이트(1.2 mL, 11.2 mmol) 및 1,4-디옥산 중 4.0 M 수소 클로라이드 용액(1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)에 부었다. 형성된 황색 고체를 여과하여 수집하였다. 필터 케이크를 물(3 x 5.0 mL)로 세척하고 건조시켜 표제 화합물(2.00 g, 97%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 368, 370 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(254 nm), 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 43).

[2228] *예시된 화합물의 제조*

[2229] **실시예 1. 2-[3-[22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ⁶-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]아세트산의 거울상이성질체**

[2230] 

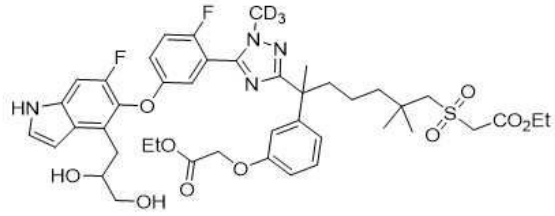
[2231] *에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-6-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(메틸-d_3)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,2-디메틸헵틸)술포닐)아세테이트*



[2232]

[2233] 단계 A: 피리딘(30 mL) 중 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45, 2.50 g, 4.70 mmol)의 교반된 용액에 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14, 2.66 g, 5.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 80℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 1.0 N 염산(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(1.51 g, 40%)로 수득하였다. MS(ESI): 810 *m/z* $[M+H]^+$.

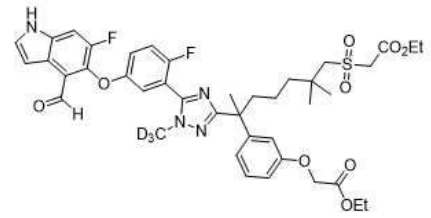
[2234] *에틸 2-((6-(5-(5-((4-(1,2-디하이드록시에틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-(메틸-d_3)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2-디메틸헵틸)술포닐)아세테이트*



[2235]

[2236] 단계 B: 아세톤(60 mL) 중 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-6-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1*H*-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(메틸-d_3)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,2-디메틸헵틸)술포닐)아세테이트(단계 A 생성물, 1.51 g, 1.86 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸모르폴린-*N*-옥사이드(0.617 mL, 2.98 mmol)의 10% 수용액 및 오스뮴 테트라옥사이드(10.0 mL, 20.0 mg, 0.079 mmol)의 0.2% 수용액을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 에틸 아세테이트(100 mL)와 염수(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 다시 세척하고(염수, 1 x 100 mL), 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체(0.970 g, 62%)로 수득하였다. MS(ESI): 844 *m/z* $[M+H]^+$.

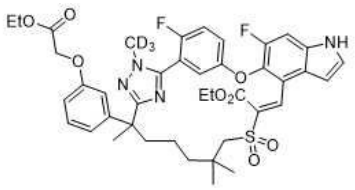
[2237] *에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-6-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(메틸-d_3)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,2-디메틸헵틸)술포닐)아세테이트*



[2238]

[2239] 단계 C: 3:1 아세톤/물(40 mL) 중 에틸 2-((6-(5-(5-((4-(1,2-디하이드록시에틸)-6-플루오로-1*H*-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-(메틸-d_3)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2-디메틸헵틸)술포닐)아세테이트(단계 B 생성물, 0.970 g, 1.15 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 페리오데이트(0.738 g, 3.45 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 다시 세척하고(물, 1 x 100 mL), 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 황색 고체(0.850 g, 91%)로 수득하였다. MS(ESI): 812 *m/z* $[M+H]^+$.

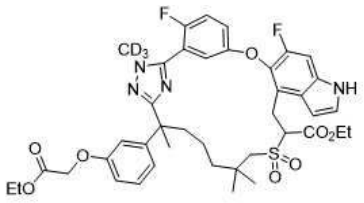
[2240] *에틸 6-[3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐]-22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ⁶-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1²,⁵.0¹⁵,²³.0¹⁶,²⁰]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트*



[2241]

[2242] 단계 D: 톨루엔(400 mL) 중 조질 단계 C 생성물(0.850 g, 1.05 mmol)의 교반된 용액에 피페리딘(517 μL, 0.446 g, 5.23 mmol) 및 아세트산(60.1 μL, 63.0 mg, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에 이르게 하고 이 온도에서 24시간 동안 유지하였다. 이 가열 기간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고 용액을 물(2 x 50 mL)로 처리하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(0.430 g, 52%)로 수득하였다. MS(ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$.

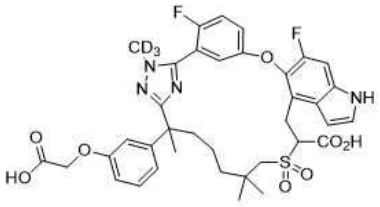
[2243] *에틸 6-[3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ⁶-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1²,⁵.0¹⁵,²³.0¹⁶,²⁰]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트*



[2244]

[2245] 단계 E: 에탄올(30 mL) 중 단계 D 생성물(0.430 g, 0.542 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(0.200 g)의 교반된 현탁액을 진공과 질소 분위기 사이에 3 회 순환시켰다. 최종 배기 후, 반응 용기를 수소로 다시 채웠다(풍선을 통해). 반응을 밤새 진행시킨 후 수소를 진공처리하고 용기를 개방하여 환기시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 흡입 여과하여 제거한 후 추가 에탄올(총, 50 mL)로 헹궜다. 합한 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 백색 고체(0.360 g, 83%)로 수득하였다. MS(ESI): 796 *m/z* $[M+H]^+$.

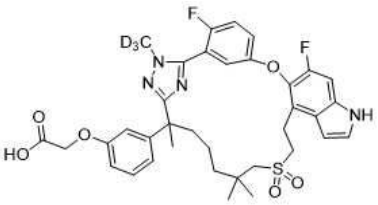
[2246] *6-[3-(카르복시메톡시)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ⁶-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1²,⁵.0¹⁵,²³.0¹⁶,²⁰]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산*



[2247]

[2248] 단계 F: 3:1 테트라하이드로푸란/메탄올(8 mL) 중 조질 단계 E 생성물(0.360 g, 0.452 mmol)의 교반된 용액에 1.0 M 리튬 하이드록사이드 수용액(2.3 mL, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 밤새 실온에서 계속 반응시킨 다음 LCMS로 분석하여 완료된 것으로 확인하였다. 1.0 M 염산을 첨가하여 산성화한 후(리트머스 시험지에 의해 대략 pH 4로), 혼합물을 에틸 아세테이트(1 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 백색 고체(0.288 g, 86%)로 수득하였다. MS(ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$.

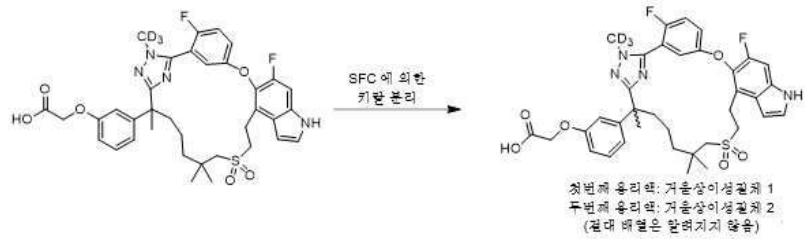
[2249] *2-[3-[22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]아세트산*



[2250]

[2251] 단계 G: *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중 조질 단계 F 생성물(0.288 g, 0.389 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(271 μL, 0.197 g, 1.94 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 1.0 N 염산(50 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.210 g, 77%)로 수득하였다. MS(ESI): 696 *m/z* [M+H]$^{+}$.

[2252] ***화합물 1A 및 1B****(2-[3-[22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]아세트산의 거울상이성질체)*



[2253]

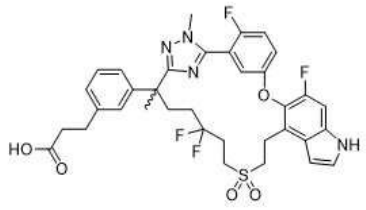
[2254] 단계 H: 단계 G(0.210 g, 0.301 mmol)의 라세믹 생성물을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 210 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 1% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 70:30 CO_2/메탄올; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. **1A**로 지정된 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체(74.9 mg, 36%)로 수득하였다. **1B**로 지정된 두번째 용리 이성질체를 또한 백색 고체(81.2 mg, 39%)로 수득하였다.

[2255] **화합물 1A**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.33(m, 3H), 7.26-7.15(m, 3H), 6.83-6.76(m, 2H), 6.74(dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.49(s, 2H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.30-3.20(m, 2H), 2.96(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.11(m, 1H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.69-1.52(m, 1H), 1.37-1.28(m, 2H), 1.25-1.12(m, 1H), 1.08(s, 3H) ppm, 1.06(s, 3H) ppm. MS(ESI): 696 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.34분, 91.8%/93.6%(210/254 nm).

[2256] **화합물 1B**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.33(m, 3H), 7.26-7.15(m, 3H), 6.83-6.76(m, 1H), 6.74(dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.49(s, 2H), 3.42 -3.37(m, 2H), 3.30-3.20(m, 2H), 2.96(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.11(m, 1H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.69-1.52(m, 1H), 1.37-1.28(m, 2H), 1.25-1.12(m, 1H), 1.08(s, 3H) ppm, 1.06(s, 3H) ppm. MS(ESI): 696 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.34분, 97.6%/98.6%(210/254 nm).

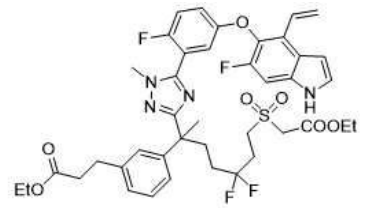
[2257] **실시예 2. 3-[3-(9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의**

거울상이성질체



[2258]

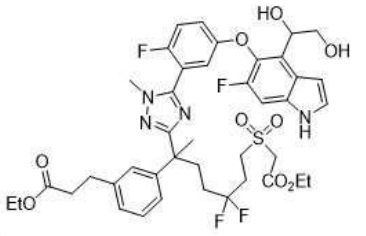
[2259] *에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[2260]

[2261] 단계 A: 피리딘(10 mL) 중 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14, 0.900 g, 1.91 mmol)의 교반된 용액에 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-1, 1.02 g, 1.91 mmol) 및 마그네슘 술페이트(0.900 g, 7.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에 이르게 하고 이 온도에서 4시간 동안 유지하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(150 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 50 mL)과 합하고 1.0 N 염산(2 x 50 mL) 및 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 그런 다음 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(0.901 g, 58% 수율)로 수득하였다. MS(ESI): 813 *m/z* $[M+H]^+$.

[2262] *에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-(1,2-디하이드록시에틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[2263]

[2264] 단계 B: 3:1 아세톤/물(20 mL) 중 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1*H*-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(단계 A 생성물, 0.900 g, 1.11 mmol)의 교반된 용액에 4-메틸모르폴린-*N*-옥사이드(0.83 mL, 3.3 mmol)의 4.0 M 수용액 및 오스뮴 테트라옥사이드(0.60 mL, 12 mg, 47 μmol)의 0.2% 수용액을 첨가하였다. 실온에서 6시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 20 mL)과 합하고 염수(1 x 20 mL)로 세척하였다. 그런 다음 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 포말 고체(0.798 g, 85% 수율)로 수득하였다. MS(ESI): 847 *m/z* $[M+H]^+$.

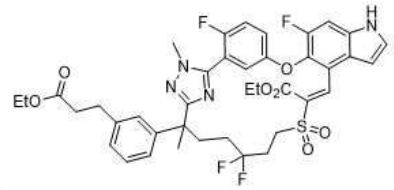
[2265] *에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[2266]

[2267] 단계 C: 3:1 아세톤/물(20 mL) 중 조질 에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-(1,2-디하이드록시에틸)-6-플루오로-1*H*-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(단계 B 생성물, 0.798 g, 0.982 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 페리오데이트(0.420 g, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 추가 2시간 동안 교반한 후 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 30 mL)과 합하고 염수(1 x 30 mL)로 세척하였다. 그런 다음 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.624 g, 78% 수율)로 수득하였다. MS(ESI): 815 *m/z* $[M+H]^+$.

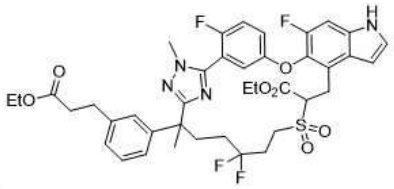
[2268] *에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]-9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트*



[2269]

[2270] 단계 D: 톨루엔(500 mL) 중 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1*H*-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(단계 C 생성물, 0.624 g, 0.766 mmol)의 교반된 용액에 피페리딘(75.7 μL, 65.3 mg, 0.766 mmol) 및 아세트산(219 μL, 0.230 g, 3.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 110℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)에 적용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(0.366 g, 60%)로 수득하였다. MS(ESI): 797 *m/z* $[M+H]^+$.

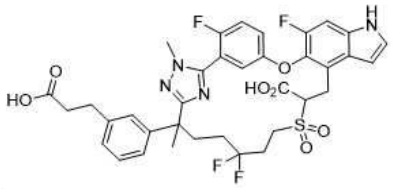
[2271] *에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]-9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트*



[2272]

[2273] 단계 E: 에틸 아세테이트(10 mL) 중 에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]-9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트(단계 D 생성물, 0.366 g, 0.459 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(0.350 g)의 교반된 현탁액을 진공과 질소 분위기 사이에서 3 회 순환시켰다. 최종 배기 후, 반응 용기를 수소(풍선을 통해)로 다시 채웠다. 반응을 밤새 진행시킨 후 수소를 진공처리하고 용기를 개방하여 환기시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 흡입 여과하여 제거한 후 메탄올(2 x 20 mL)로 헹궜다. 합한 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 백색 고체(0.334 g, 91%)로 수득하였다. MS(ESI): 799 *m/z* $[M+H]^+$.

[2274] *6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산*



[2275]

[2276] 단계 F: 3:1:1 테트라하이드로푸란/메탄올/물(10 mL) 중 조질 에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]-9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트(단계 E 생성물, 0.334 g, 0.418 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(87.7 mg, 2.09 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 1.0 N 염산을 적가하여 산성(pH 5-6)으로 만들었다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 물(1 x 40 mL) 및 염수(1 x 40 mL)로 세척하였다. 그런 다음 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 포말 고체(0.292 g, 94%)로 수득하였다. MS(ESI): 743 *m/z* [M+H]$^{+}$.

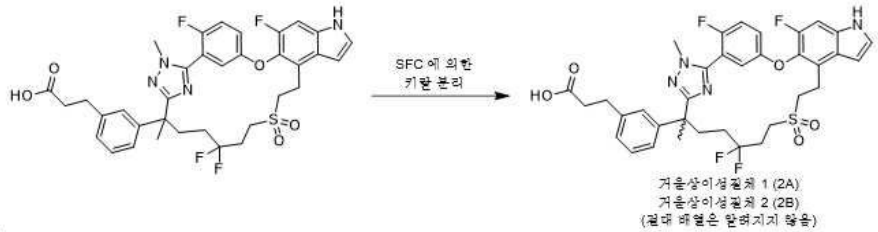
[2277] *3-[3-(9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2278]

[2279] 단계 G: *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산(단계 F 생성물, 0.280 g, 0.377 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(263 μL, 0.191 g, 1.89 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 6시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가 추출물(에틸 아세테이트, 2 x 20 mL)과 합하고, 염수(1 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.200 g, 76%)로 수득하였다. MS(ESI): 699 *m/z* [M+H]$^{+}$.

[2280] ***화합물 2A 및 2B****(3-[3-(9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체)*



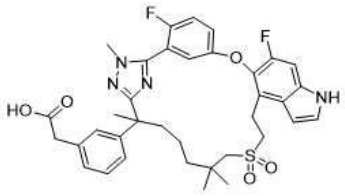
[2281]

[2282] 단계 H: 3-[3-(9,9,22,28-테트라플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산(단계 G 생성물, 0.200 g, 0.286 mmol)의 라세믹 생성물을 Thar SFC-150 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다. 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 200 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.1% 트리플루오로아세트산 첨가물을 함유하는 70:30 CO_2/이소프로판올; 유속: 100 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. **2A**로 지정된 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체(80 mg, 40%)로 수득하였다. **2B**로 지정된 두번째 용리 이성질체를 또한 백색 고체(80 mg, 40%)로 수득하였다.

[2283] **화합물 2A**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39(m, 2H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 2H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.94-6.91(m, 1H), 6.68(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.39-3.30(m, 1H), 3.23-3.12(m, 2H), 2.94-2.82(m, 1H), 2.79(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37-2.15(m, 3H), 2.12-1.88(m, 2H), 1.73(s, 3H), 1.60-1.42(s, 1H) ppm. MS(ESI): 699 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.33분, >99.9%/96.0%(210/254 nm).

[2284] **화합물 2B**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39(m, 2H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 2H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.94-6.91(m, 1H), 6.68(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.39-3.30(m, 1H), 3.22-3.11(m, 2H), 2.94-2.81(m, 1H), 2.79(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.49(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37-2.15(m, 3H), 2.12-1.88(m, 2H), 1.73(s, 3H), 1.59-1.41(s, 1H) ppm. MS(ESI): 699 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.33분, >99.9%/>99.9%(210/254 nm).

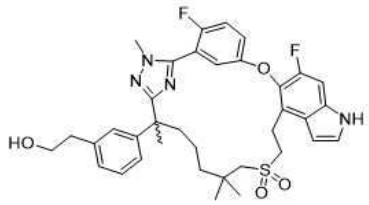
[2285] **실시예 3. 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산**

[2286] 

[2287] 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)를 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45-2, 2.12 g, 4.14 mmol)로 교환하여, **실시예 1**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - G)를 사용하여 표제 화합물(**화합물 3**)(0.199 g, 0.23 mmol)을 백색 고체로 제조하였다.

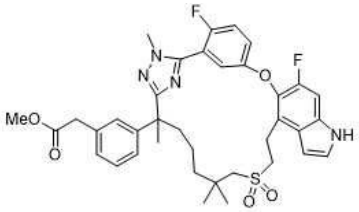
[2288] **화합물 3**: ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.4(s, 1H), 7.46-7.35(m, 2H), 7.33(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 7.17-7.12(m, 2H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.99-6.97(m, 1H), 6.51(s, 1H), 3.78(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41(s, 2H), 3.27-3.11(m, 4H), 2.94(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.82(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.13-2.08(m, 1H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.50-1.44(m, 1H), 1.26-1.20(m, 1H), 1.03(s, 3H), 0.99(s, 3H) ppm. MS(ESI): 677 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.35분, >99.9%/>99.9%(210/254 nm).

[2289] **실시예 4. 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]에탄올의 거울상이성질체**



[2290]

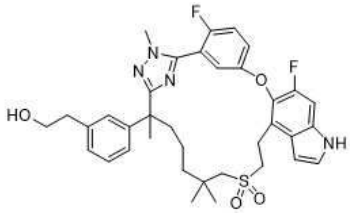
[2291] *메틸 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세테이트*



[2292]

[2293] 단계 A: 메탄올(6 mL) 중 **화합물 3**(0.200 g, 0.296 mmol)의 교반된 용액에 농축 황산 1-2 방울(50-100 μL)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 6시간 동안 진행시킨 다음 물(30 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 두번째 추출물(에틸 아세테이트, 1 x 30 mL)과 합하고, 염수(1 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 회백색 고체(0.200 g, 98 %)로 수득하였다. MS(ESI): 691 *m/z* [M+H]$^{+}$.

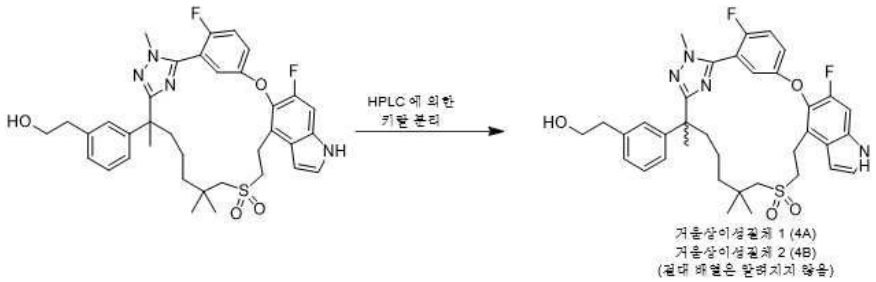
[2294] *2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]에탄올*



[2295]

[2296] 단계 B: 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 조질 단계 A 생성물(0.200 g, 0.290 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(0.126 g, 5.79 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행시킨 다음 물(40 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 두번째 추출물(에틸 아세테이트, 1 x 30 mL)과 합하고 염수(1 x 30 mL)로 세척하였다. 그런 다음 용액을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 잔류물을 제공하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 백색 고체(0.170 g, 8%)로 수득하였다. MS(ESI): 663 *m/z* [M+H]$^{+}$.

[2297] ***화합물 4A 및 4B****(2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]에탄올의 거울상이성질체)*



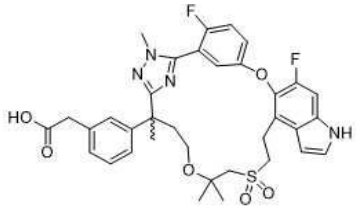
[2298]

[2299] 단계 C: 단계 B의 라세믹 생성물(0.170 g, 0.256 mmol)을 Gilson GX-281 액체 핸들러 시스템 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 HPLC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(8 mL)에 170 mg 용해; 주입 부피: 0.7 mL; 용리액: 0.1% 디에틸아민의 개질제를 함유하는 80:20 헥산/에탄올; 유속: 50 mL/분; 검출 파장: 214 nm. **4A**로 지정된 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체(37 mg, 22%)로 수득하였다. **4B**로 지정된 두번째 용리 이성질체를 또한 백색 고체(45 mg, 26%)로 수득하였다.

[2300] **화합물 4A**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31(m, 3H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.12-6.99(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.26(m, 3H), 3.26-3.13(m, 1H), 2.92(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.68(m, 3H), 2.17(td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.84(td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.67-1.49(m, 1H), 1.43-1.27(m, 1H), 1.26-1.13(m, 1H), 1.11(s, 3H), 1.00(s, 3H), 0.96-0.86(m, 1H) ppm. MS(ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.40분, >99.9%/>99.9%(210/254 nm).

[2301] **화합물 4B**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31(m, 3H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.12-6.99(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.27(m, 3H), 3.26-3.13(m, 1H), 2.92(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.68(m, 3H), 2.17(td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.84(td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.66-1.50(m, 1H), 1.40-1.27(m, 1H), 1.25-1.14(m, 1H), 1.11(s, 3H), 1.00(s, 3H), 0.96-0.87(m, 1H) ppm. MS(ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.40분, 99.1%/98.7%(210/254 nm).

[2302] **실시예 5. 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산의 거울상이성질체**

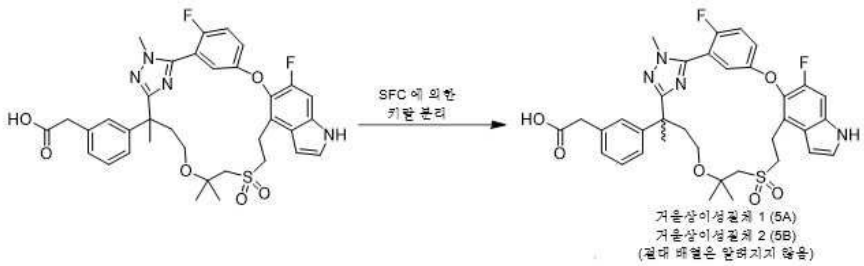


[2303]

[2304] *2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산*

[2305] 단계 A: 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)를 에틸 2-((2-(3-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-3-메틸-4-(2-메틸하이드라진일)-4-옥소부톡시)-2-메틸프로필)술포닐)아세테이트(중간체 45-3, 1.92 g, 3.73 mmol)로 교환하여, **실시예 1**에 기재된 반응 절차 순서(단계 A - G)를 사용하여 표제 화합물(0.201 g, 0.30 mmol)을 백색 고체로 제조하였다.

[2306] ***화합물 5A 및 5B****(2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산의 거울상이성질체)*



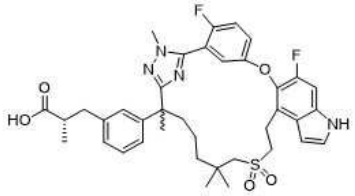
[2307]

[2308] 단계 B: 위의 단계 A의 라세믹 생성물(0.190 g, 0.286 mmol)을 Thar SFC-150 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다. 컬럼: Regis 20 x 250 mm x 10 μm (S,S)-Whelk-O 1; 샘플 용액: 메탄올(20 mL)에 200 mg 용해; 주입 부피: 2.0 mL; 용리액: 0.2% 트리플루오로아세트산 첨가물을 함유하는 45:55 CO_2/이소프로판올; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. 거울상이성질체 1(**화합물 5A**)로 지정된 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체(36.0 mg, 19%)로 수득하였다. 거울상이성질체 2(**화합물 5B**)로 지정된 두번째 용리 이성질체를 또한 백색 고체(40.3 mg, 21%)로 수득하였다.

[2309] **화합물 5A**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.33(m, 3H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 3H), 7.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.66(m, 1H), 3.51(d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.48-3.32(m, CD_2HOD 공명에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 3.21-3.05(m, 3H), 2.40-2.28(m, 1H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.24(s, 3H) ppm. MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.26분, >99.9%/>99.9%(210/254 nm).

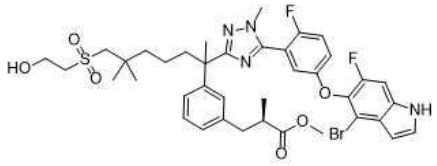
[2310] **화합물 5B**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.33(m, 3H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 3H), 7.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.66(m, 1H), 3.51(d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.48-3.31(m, CD_2HOD 공명에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 3.21-3.05(m, 3H), 2.40-2.29(m, 1H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.24(s, 3H) ppm. MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.26분, >99.9%/>99.9%(210/254 nm).

[2311] **실시예 6. (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체**



[2312]

[2313] *메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

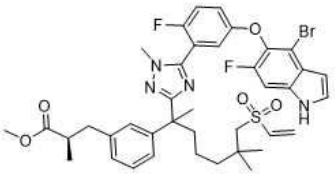


[2314]

[2315] 단계 A: 피리딘(100 mL) 중 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69, 7.81 g, 16.1 mmol)의 교반된 용액에 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1, 9.30 g, 17.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 1.0 M 염산

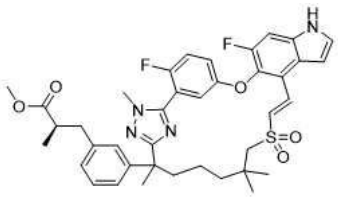
(200 mL)과 에틸 아세테이트(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 고체를 수득하고 이를 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 황갈색 고체(7.92 g, 60%)로 수득하였다. MS(ESI): 815, 817 *m/z* $[M+H]^+$.

[2316] *메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

[2317] 

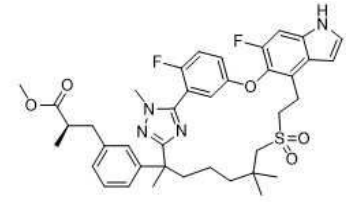
[2318] 단계 B: 디클로로메탄(100 mL) 중 단계 A 생성물(7.90 g, 9.68 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(4.05 mL, 2.94 g, 29.1 mmol)을 첨가한 후 메탄술포닐 클로라이드(0.825 μL, 1.22 g, 10.7 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 추가 디클로로메탄(150 mL)과 염수(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수의 두번째 부분(1 x 200 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체(6.50 g, 84%)로 수득하였다. MS(ESI): 797, 799 *m/z* $[M+H]^+$.

[2319] *메틸 (2R)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[2320] 

[2321] 단계 C: 반응을 건조 질소의 양압 하에 글로브 박스에서 수행하였다. 톨루엔(1 L) 중 단계 B 생성물(6.50 g, 8.15 mmol)의 교반된 용액에 비스(트리-*tert*-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.833 g, 1.63 mmol) 및 트리에틸아민(11.4 mL, 8.28 g, 81.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물의 두번째 부분(1 x 200 mL)으로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 이 조질 물질을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 적용하였다. 표제 화합물을 옅은 호박색 고체(2.81 g, 48%)로 수득하였다. MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$.

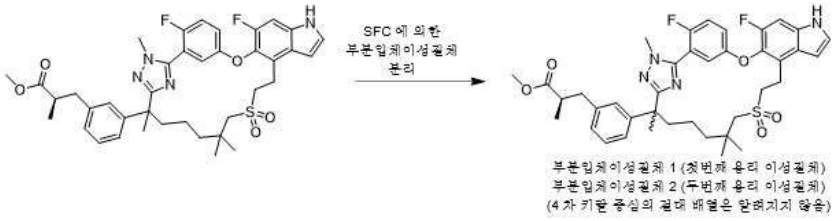
[2322] *메틸 (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[2323] 

[2324] 단계 D: 에탄올(50 mL) 중 단계 C 생성물(2.80 g, 3.91 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(0.800 g의 50% 수성 분산제)의 교반된 현탁액을 진공과 질소 분위기 사이에서 3 회 순환시켰다. 최종 배기 후, 반응 용기를 수소(풍선을 통해)로 다시 채웠다. 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 개방하여 환기시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 흡입 여과로 제거하고 그 후에 에탄올(2 x 30 mL)로 헹궜다. 합한 여과액을 농

축하여 조질 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하여 백색 고체(2.62 g, 93%)로 수득하였다. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$.

[2325] *메틸 (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*

[2326] 

[2327] 단계 E: 단계 D 생성물을 Thar SFC-200 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다. 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(140 mL)에 2.50 g 용해; 주입 부피: 1.5 mL; 용리액: 0.2% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 85:15 CO_2/메탄올; 유속: 130 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(1.16 g, 46%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(1.07 g, 43%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2328] 부분입체이성질체 1: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30(m, 3H), 7.26-7.14(m, 3H), 7.07-7.02(m, 1H), 7.00-6.93(m, 2H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.56(s, 3H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.31-3.17(m, 2H), 2.97(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.89-2.78(m, 2H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.20-2.09(m, 1H), 1.88-1.79(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.67-1.52(m, 1H), 1.39-1.17(m, 3H), 1.11-1.01(m, 9H) ppm.

[2329] 부분입체이성질체 2: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.31(m, 3H), 7.26-7.14(m, 3H), 7.05-7.00(m, 1H), 7.00-6.94(m, 2H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.55(s, 3H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.32-3.16(m, 2H), 2.95(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.91-2.83(m, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.21-2.10(m, 1H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.67-1.55(m, 1H), 1.39-1.28(m, 1H), 1.25-1.16(m, 1H), 1.13-0.98(m, 10H) ppm.

[2330] ***화합물 6A****((2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*

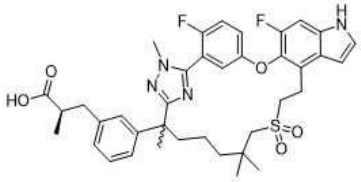
[2331] 

[2332] 단계 F: 3:1 테트라하이드로푸란/메탄올(20 mL) 중 단계 E의 부분입체이성질체 1 생성물(1.10 g, 1.53 mmol)의 교반된 용액에 1.0 M 리튬 하이드록사이드 수용액(4.6 mL, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 후, 반응물을 1.0 M 염산(10 mL)을 첨가하여 산성화하였다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(1 x 50 mL)로 추출하고 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 생성물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **6A**를 백색 고체(0.902 g, 84%)로 수득하였다. 분자의 프로판산 키랄 중심이 분자에 혼입된 후 에피머화되지 않았는지 확인하기 위해(중간체 65; (*S*)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필아연 요오다이드와의 네기시 커플링 반응), 화합물을 그의

거울상이성질체 및 그의 프로판산 키랄 중심 역전 에피머로부터 **6A**를 분석적으로 분해할 수 있는 방법을 사용하여 키랄 HPLC로 조사하였다. 이러한 이성질체는 입체 역전된 네기시 시약 전구체인 (*S*)-3-하이드록시-2-메틸-프로파노에이트를 상응하는 요오도 전구체로 전환하고 중간체 65에 사용하여 합성 경로를 반복하여 수득하였다. 키랄 순도는 ≥97.4%인 것으로 결정되었으며, α-카르보닐 에피머화 이성질체에서 1.6% 및 거울상이성질체에서 1% 이하가 오염되었다. 아연 요오다이드 시약(단계 A 및 H)을 제조하는 데 사용된 메틸 *(R)*-3-하이드록시-2-메틸프로피오네이트 출발 물질의 명시된 순도(99%)를 고려하면, 이 결과는 후속 합성 단계에 의해 유도된 키랄 순도의 최소한의 침식을 나타내었다. 키랄 분석은 Agilent 1200 HPLC 시스템 및 다음 분리 조건을 사용하여 수행하였다. 컬럼: 4.6 x 250 mm x 5 μm Chiralpak AD-H; 샘플 용액: 1.0 mg/mL; 주입 부피: 10 μL; 용리액: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 85:15 헵탄/이소프로판올; 유속: 1.0 mL/분; 컬럼 온도: 23℃; 검출 파장: 254 nm. 관찰된 체류 시간: **6A**, 16.75분; 에피머, 12.81분; 거울상이성질체, 20.56분.

[2333] **화합물 6A**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.25-7.13(m, 3H), 7.07-6.97(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.44-3.37(m, 2H), 3.36-3.27(m, 1H), 3.26-3.16(m, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.55(m, 2H), 2.16(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.84(dt, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.75-1.51(m, 4H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.28-1.14(m, 1H), 1.14-0.95(m, 10H) ppm. MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.44분, >99.9%/96.8%(210/254 nm).

[2334] ***화합물 6B****((2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*



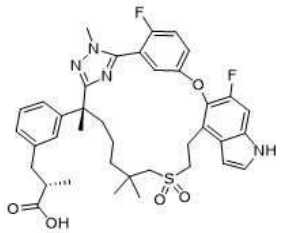
6B(단계 F 부분입체이성질체 2에서 유도)
(4 차 키랄 중심의 절대 배열은
알려지지 않음)

[2335]

[2336] 단계 G: 단계 F에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 E의 부분입체이성질체 2 생성물(1.00 g, 1.39 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물을 백색 고체(0.846 g, 86%)로 수득하였다.

[2337] **화합물 6B**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29(m, 3H), 7.27-7.12(m, 3H), 7.09-6.94(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47-3.35(m, 2H), 3.33-3.16(m, 2H), 3.02-2.88(m, 2H), 2.82(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.69-2.53(m, 2H), 2.16(dt, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.83(dt, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.76-1.52(m, 4H), 1.41-1.27(m, 1H), 1.27-1.14(m, 1H), 1.14-0.95(m, 10H) ppm. MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.44분, >99.9%/>99.9%(210/254 nm).

[2338] **실시예 7. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 (부분입체이성질체 1)**



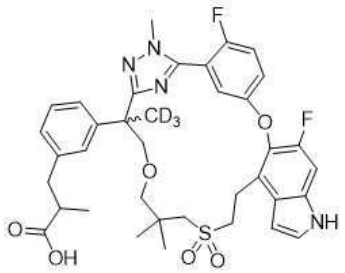
[2339]

[2340] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-1)를 교환하여, 표제 화합

물을 **실시예 6**에 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - F)에 따라 제조하였다. 단계 E의 첫번째 용리 피크를 사용하였다.

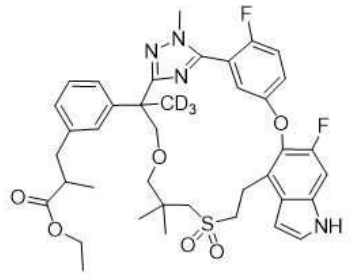
[2341] **화합물 7:** ^{1}H NMR(400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.38 - 7.26(m, 3H), 7.25 - 7.17(m, 2H), 7.14(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.93(m, 3H), 6.61(dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 3.85(d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.39-3.35(m, 2H), 3.28 - 3.12(m, 2H), 2.98 - 2.86(m, 2H), 2.79(d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.52(m, 2H), 2.20 - 2.07(m, 1H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.63-1.53(m, 1H), 1.37 - 1.14(m, 3H), 1.08-0.95(m, 9H). MS(ESI): 705 *m/z* [M+H]$^+$. 1.44분 LC R_t, 순도(LC-MS 방법 01): 1.44분, >99.9%/96.8%(210/254 nm).

[2342] **실시예 8. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-8,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[2343]

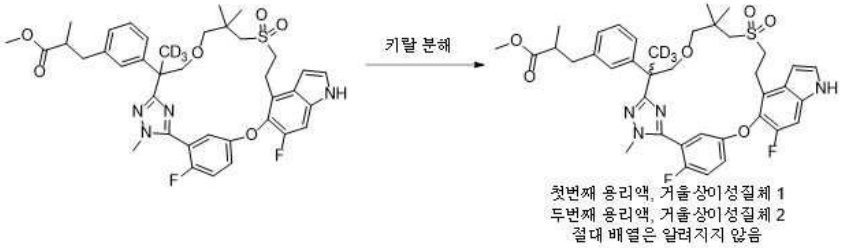
[2344] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-8,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2345]

[2346] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소프로판-2-일-3,3,3-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 6**에 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 738 *m/z* [M+H]$^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.98분,

[2347] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-8,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



[2348]

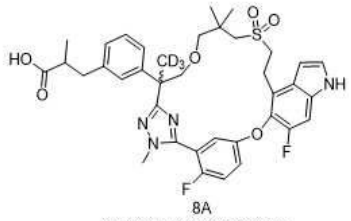
[2349] 단계 B: 단계 A 생성물을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체

이성질체로 분리하였다. 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(40 mL)에 0.50 g 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.5% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 75:25 CO_2/메탄올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. 순환 시간: 3.5분. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(0.18 g, 36%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(0.18 g, 36%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2350] 부분입체이성질체 1, 첫번째 용리액: MS(ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.99분 LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.99분.

[2351] 부분입체이성질체 2, 두번째 용리액: MS(ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R* 1.99분. (LC-MS 방법 01):

[2352] ***화합물 8A***: *3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-8,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*



8A

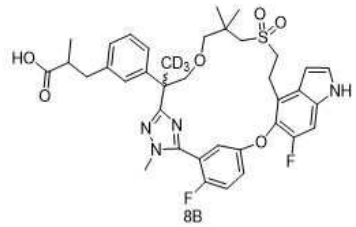
절대 배열은 알려지지 않음

[2353]

[2354] 단계 C: **실시예 6**의 단계 F에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 1 생성물(0.18 g, 0.25 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 157 mg, 수율 89%)을 백색 고체로 수득하였다. 알파-메틸산은 라세믹이다.

[2355] **화합물 8A**: MS(ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 06): 1.82분, ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.43(m, 1H), 7.41(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98(m, 4H), 6.70(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.57(dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43(m, 2H), 3.17(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.95-2.91(m, 2H), 2.66-2.56(m, 4H), 1.07(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H) ppm.

[2356] ***화합물 8B***: *3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-8,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*



8B

절대 배열은 알려지지 않음

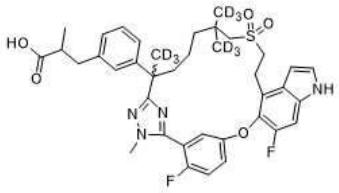
[2357]

[2358] 단계 D: **실시예 6**의 단계 F에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 2 생성물(0.18 g, 0.25 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 151 mg, 수율 86%)을 백색 고체로 수득하였다.

[2359] **화합물 8B**: MS(ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.81분, ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.43(m, 1H), 7.42(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.18(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.01(m, 4H), 6.69(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.04(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.58(dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.51-3.42(m, 2H), 3.18(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05(d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

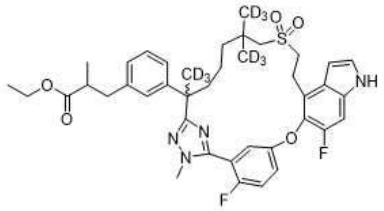
2.97-2.89(m, 2H), 2.69-2.59(m, 4H), 1.07(dd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 3H), 0.97(s, 6H) ppm.

[2360] **실시예 9. 3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-6,10,10-트리스(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[2361]

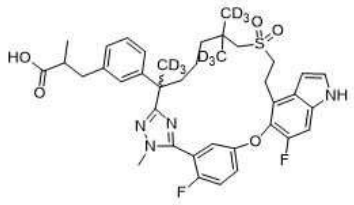
[2362] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-6,10,10-트리스(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2363]

[2364] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)를 교환하여, 표제 화합물(1.2 g)을 **실시예 6**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 742 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 07): 2.30분.

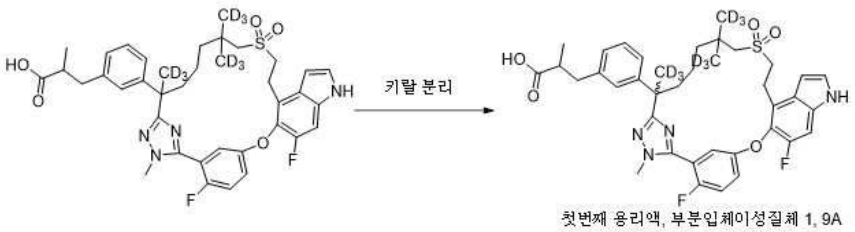
[2365] *3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-6,10,10-트리스(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[2366]

[2367] 단계 B: 메탄올(10 mL) 및 물(2 mL) 중 에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-6,10,10-트리스(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(단계 A 생성물, 1 g, 1.35 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(170 mg, 4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 희석하고 1N 염산을 사용하여 pH ~5-6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 73%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 07): 2.12분.

[2368] ***화합물 9A 및 9B**: 3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸- 12,12-디옥소-6,10,10-트리스(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



첫번째 용리액, 부분입체이성질체 1, 9A
두번째 용리액, 부분입체이성질체 2, 9B
절대 배열은 알려지지 않음

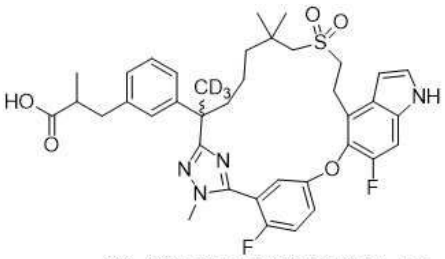
[2369]

[2370] 단계 C: 단계 B 생성물을 Gilson-281 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 컬럼에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak IG; 샘플 용액: 메탄올(20 mL)에 0.70 g 용해; 주입 부피: 0.5 mL; 용리액: 75:25 n-헥산(0.1% 포름산) : 0.1% 포름산을 함유하는 에탄올; 유속: 30 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 검출 파장: 214 nm. 순환 시간: 20분. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(0.200 g, 29%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(0.20 g, 29%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2371] **화합물 9A**: 첫번째 용리액, 부분입체이성질체 1, MS(ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 07): 2.12분. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32(m, 3H), 7.24-7.20(m, 2H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 7.02-7.00(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.32-3.16(m, 2H), 2.97-2.93(m, 2H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.13(dt, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.64-1.56(m, 1H), 1.41-1.33(m, 2H), 1.23-1.14(m, 1H), 1.06(t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[2372] **화합물 9B**: 두번째 용리액, 부분입체이성질체 2, MS(ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 07): 2.12분. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32(m, 3H), 7.24-7.20(m, 2H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 7.02-7.00(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.32-3.16(m, 2H), 2.97-2.93(m, 2H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.13(dt, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.64-1.56(m, 1H), 1.41-1.33(m, 2H), 1.23-1.14(m, 1H), 1.06(t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[2373] **실시예 10. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사- 12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



첫번째 용리액, 부분입체이성질체 1, 10A
두번째 용리액, 부분입체이성질체 2, 10B
절대 배열은 알려지지 않음

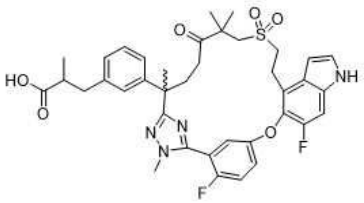
[2374]

[2375] 단계 A에서 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-2)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 9**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - C)에 따라 제조하였다.

[2376] **화합물 10A**: 첫번째 용리액, 부분입체이성질체 1(120 mg), MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*((LC-MS 방법 07): 2.12분. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.24-7.15(m, 3H), 7.07-6.96(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.45-3.35(m, 2H), 3.30-3.17(m, 2H), 2.97-2.91(m, 2H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.53(m, 2H), 2.15(dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.64-1.50(m, 1H), 1.37-1.31(m, 2H), 1.24-1.15(m, 1H), 1.08-1.04(m, 9H) ppm.

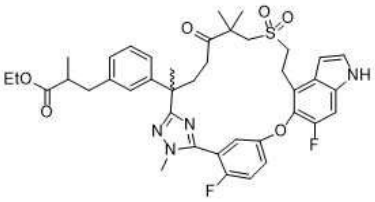
[2377] **화합물 10B**: 두번째 용리액, 부분입체이성질체 2(120 mg), MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*((LC-MS 방법 07): 2.12분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.24-7.15(m, 3H), 7.07-6.96(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.45-3.35(m, 2H), 3.30-3.17(m, 2H), 2.97-2.91(m, 2H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68-2.53(m, 2H), 2.15(dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.64-1.50(m, 1H), 1.37-1.31(m, 2H), 1.24-1.15(m, 1H), 1.08-1.04(m, 9H) ppm.

[2378] **실시예 11. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-9,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[2379]

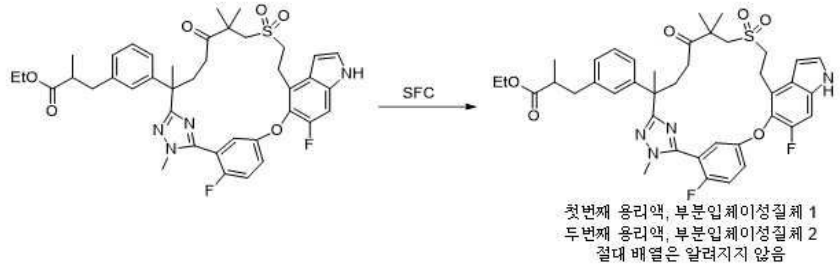
[2380] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-9,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2381]

[2382] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1,5-디옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트를 교환하여, 표제 화합물(0.2 g)을 **실시예 6**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다 MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 014): 1.48분.

[2383] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-9,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



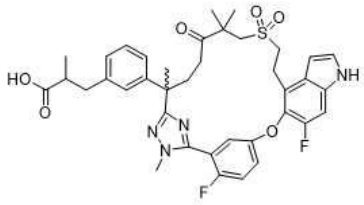
[2384]

[2385] 단계 B: 단계 A 생성물을 Thar 80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm OZ; 샘플 용액: 메탄올(40 mL)에 0.32 g 용해; 주입 부피: 2.0 mL; 용리액: 55:45 이산화탄소/에탄올(개질제로서 0.5% 메탄올 암모니아); 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 컬럼 온도: 35℃; 검출 파장: 214 nM. 순환 시간: 20분. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(0.110 g, 32%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(0.110 g, 32%)로 지정하였다. 두 이성질체를 백색 고체로 수득하였다.

[2386] 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 013): 1.98분. 키랄 HPLC: 100%.

[2387] 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 013): 1.98분. 키랄 HPLC: 98%.

[2388] ***화합물 11A:*** *3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-9,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*

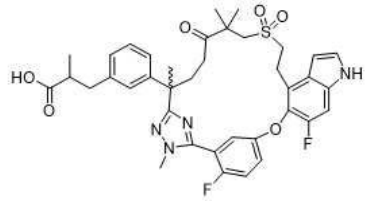


[2389]

[2390] 단계 C: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 1 생성물(0.11 g, 0.25 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 95.7 mg, 수율 90%)을 백색 고체로 수득하였다.

[2391] **화합물 11A:** MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.31분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28(m, 3H), 7.26(t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.06-6.98(m, 3H), 6.59(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.40-3.36(m, 4H), 3.26(d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.06-2.90(m, 2H), 2.64-2.53(m, 4H), 2.18-2.12(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.08(dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H) ppm.

[2392] ***화합물 11B:*** *3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-9,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*

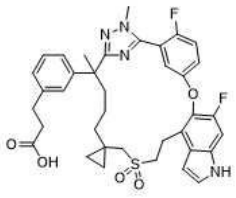


[2393]

[2394] 단계 D: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 2 생성물(0.10 g, 0.13 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 88.9 mg, 수율 92%)을 백색 고체로 수득하였다.

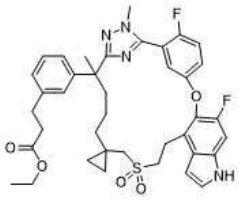
[2395] **화합물 11B:** MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.31분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28(m, 3H), 7.26(t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.18(m, 2H), 7.06-6.98(m, 3H), 6.59(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.39-3.36(m, 4H), 3.26(d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.07-2.90(m, 2H), 2.65-2.44(m, 4H), 2.19-2.11(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.08(dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H) ppm.

[2396] **실시예 12. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[2397]

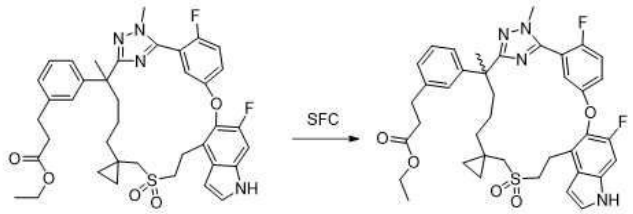
[2398] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]프로파노에이트*



[2399]

[2400] 단계 A: 단계 A에서 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)와 에틸 3-(3-(5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 69-2, 1.2 g)를 교환하여, 표제 화합물(0.28 g)을 **실시예 9**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 010): 2.06분.

[2401] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1및 2*



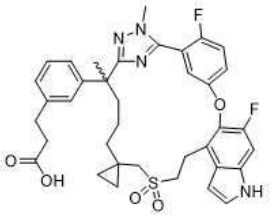
[2402]

[2403] 단계 B: 단계 A 생성물을 Thar 80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: AD 20 x 250 mm, 10 μm; 샘플 용액: 메탄올(30 mL)에 0.28 g 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 70:30 이산화탄소/이소프로판올(개질제로서 0.2% 메탄올 암모니아); 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar. 컬럼 온도: 35℃; 검출 파장: 214 nm. 순환 시간: 4.5분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 1(0.110 g, 32%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2(0.100 g, 32%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2404] 거울상이성질체 1: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 012): 2.22분. 키랄 HPLC: 100%.

[2405] 거울상이성질체 2: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 012): 2.22분. 키랄 HPLC: 100%.

[2406] ***화합물 12A**: 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1*

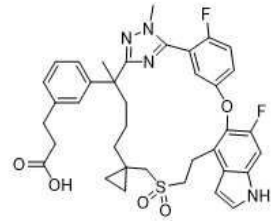


[2407]

[2408] 단계 C: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 거울상이성질체 1 생성물(0.110 g, 0.15 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 102 mg, 96% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2409] **화합물 12A:** MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.33분. 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39(m, 2H), 7.34(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.24(d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.16(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09(dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.94(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.87(d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.41(m, 2H), 3.15-3.02(m, 2H), 2.93(d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.86(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76(d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.54(t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.77-1.71(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.61-1.52(m, 1H), 1.31-1.21(m, 2H), 0.41-0.31(m, 4H) ppm.

[2410] ***화합물 12B***: *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 2*

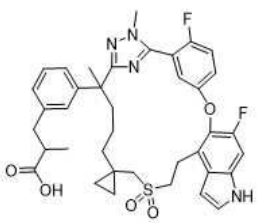


[2411]

[2412] 단계 D: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 거울상이성질체 1 생성물(0.100 g, 0.14 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 89.5 mg, 93% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2413] **화합물 12B:** MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.33분. ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09(dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.94(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.41(m, 2H), 3.15-3.02(m, 2H), 2.93(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.86(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.54(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.59-1.53(m, 1H), 1.28-1.22(m, 2H), 0.42-0.31(m, 4H) ppm.

[2414] **실시예 13. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[2415]

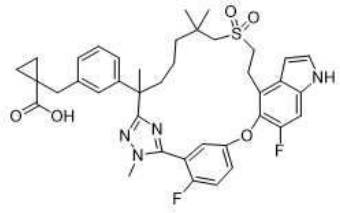
[2416] 단계 A에서 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄

-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)와 에틸 3-(3-(5-(1-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소펜탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-5, 1.4 g, 4.23 mmol)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 9**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - C)에 따라 제조하였다.

[2417] **화합물 13A**: 부분입체이성질체 1(75 mg), 분리된 키랄 에스테르의 첫번째 용리액의 가수분해된 생성물, MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.37분. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39(m, 2H), 7.33(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.16(dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.09(dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.01-6.93(m, 3H), 6.65(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.42(m, 2H), 3.14-3.03(m, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 2.75(t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.57(m, 2H), 2.20-2.13(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.77-1.72(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.28-1.21(m, 2H), 1.08(dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 3H), 0.44-0.33(m, 4H) ppm.

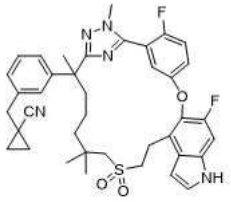
[2418] **화합물 13B**: 부분입체이성질체 2(83 mg), 분리된 키랄 에스테르의 두번째 용리액의 가수분해된 생성물. MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.37분. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.39(m, 2H), 7.33(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.16(dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.09(dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.01-6.93(m, 3H), 6.65(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.54-3.42(m, 2H), 3.14-3.03(m, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 2.75(t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.56(m, 2H), 2.20-2.13(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.77-1.71(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.28-1.21(m, 2H), 1.08(dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 3H), 0.44-0.33(m, 4H) ppm.

[2419] **실시예 14. 1-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[2420]

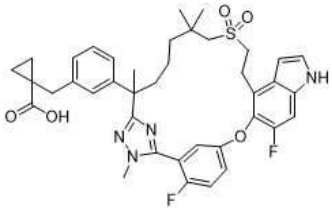
[2421] *1-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]사이클로프로판카르보니트릴*



[2422]

[2423] 단계 A: 단계 A에서 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)와 2-[3-[(1-시아노사이클로프로필)메틸]페닐]-7-(2-하이드록시에틸술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-헵탄하이드라지드(중간체 69-6, 0.48 g, 0.85 mmol)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 9**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - C)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 013): 1.98분.

[2424] ***화합물 14:*** *1-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산*

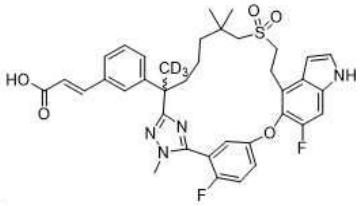


[2425]

[2426] 단계 B: 에탄올 4 mL 중 단계 A 생성물(70 mg, 0.1 mmol)의 교반된 용액에 6M 칼륨 하이드록사이드(4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 교반한 다음, 하이드로클로라이드(물 중 1M)를 사용하여 pH~4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(2.8 mg, 15% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

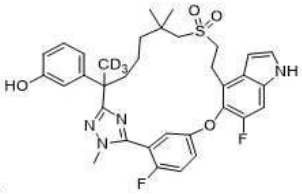
[2427] **화합물 14:** MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 01): 1.47분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32(m, 3H), 7.23(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20-7.19(m, 1H),7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41- 3.36(m, 2H), 3.24- 3.18(m, 2H), 3.00(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.96-2.82(m, 3H), 2.18-2.11(m, 1H),1.85-1.79(m, 1H) 1.69(s, 3H), 1.63-1.58(m, 1H), 1.38-1.30(m, 2H), 1.24- 1.14(m, 1H), 1.08- 1.02(m, 8H), 0.66(s, 2H) ppm.

[2428] **실시예 15. (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-엔산의 거울상이성질체 1 및 2**



[2429]

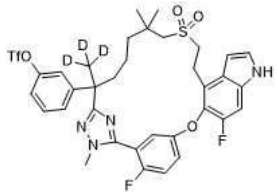
[2430] *3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페놀*



[2431]

[2432] 단계 A: 단계 A에서 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)와 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 69-3, 2.75 g, 5.57 mmol)를 교환하여, 표제 화합물(0.61 g)을 **실시예 9**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - C)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 638 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 014): 1.35분.

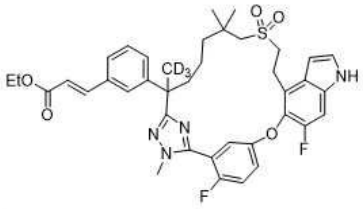
[2433] *[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐] 트리플루오로메탄술포네이트*



[2434]

[2435] 단계 B: 디클로로메탄(30 mL) 중 3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페놀(단계 A 생성물, 610 mg, 0.956 mmol)의 교반되고 냉각된(0 ℃) 용액에 트리에틸아민(187 μL, 1.34 mmol)을 첨가한 후 트리플루오로메탄술폰산 무수물(193 μL, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(30 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하고 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(580 mg, 수율 78.8 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 770 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 014): 1.53분.

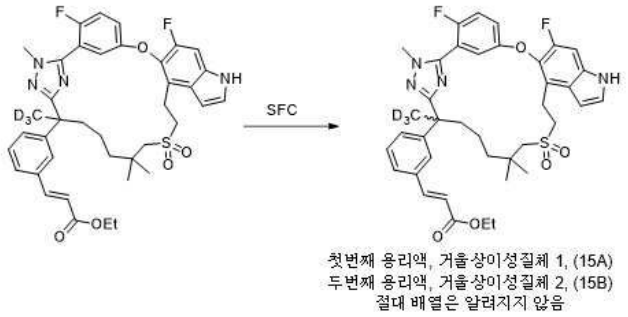
[2436] *에틸 (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-에노에이트*



[2437]

[2438] 단계 C: DMF(6 mL) 중 단계 B 생성물(120 mg, 0.156 mmol) 및 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(53 mg, 0.234 mmol)의 교반된 용액에 세슘 카르보네이트(101 mg, 0.312 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ 디클로로메탄 착체(20 mg, 0.0234 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(50 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(3 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 71% 수율)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 014): 1.51분.

[2439] *에틸 (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-에노에이트의 거울상이성질체 1 및 2*



[2440]

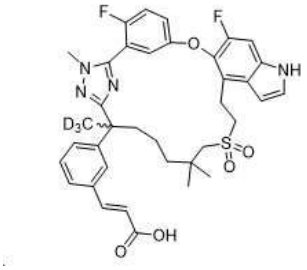
[2441] 단계 D: 단계 A 생성물을 SFC-150 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: AD 20 x 250 mm, 10 μm; 샘플 용액: 메탄올(15 mL)에 0.15 g 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 60:40 이산화탄소/이소프로판올(개질제로서 0.2% 메탄올 암모니아); 유속: 100 g/분; 배압: 100

bar. 컬럼 온도: 35℃; 검출 파장: 214 nm. 순환 시간: 3분. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(0.50 g, 33%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2(0.050 g, 33%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2442] 거울상이성질체 1: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 013): 2.1분. 키랄 HPLC: 100%.

[2443] 거울상이성질체 2: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 013): 2.1분. 키랄 HPLC: 100%.

[2444] ***화합물 15A:*** *(E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-엔산의 거울상이성질체 1*

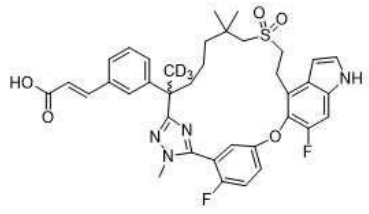


[2445]

[2446] 단계 E: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 D의 거울상이성질체 1 생성물(0.050 g, 0.07 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 40.8 mg, 85% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2447] **화합물 15A:** MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 1.85분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.63(d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.39-7.31(m, 4H), 7.27-7.22(m, 3H), 6.64(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.42(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.29-3.19(m, 2H), 2.91(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.23-2.16(m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.68-1.56(m, 1H), 1.36-1.19(m, 3H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100%.

[2448] ***화합물 15B:*** *(E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-엔산의 거울상이성질체 2*

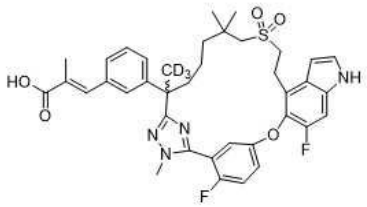


[2449]

[2450] 단계 F: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 D의 거울상이성질체 2 생성물(0.050 g, 0.07 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 40 mg, 85% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2451] **화합물 15B:** MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$. LC(LC-MS 방법 04): 1.85분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.62(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.26-7.22(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.42(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.29-3.18(m, 2H), 2.91(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.24-2.15(m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.66-1.54(m, 1H), 1.39-1.19(m, 3H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100%

[2452] **실시예 16. (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로프-2-엔산의 거울상이성질체 1 및 2**



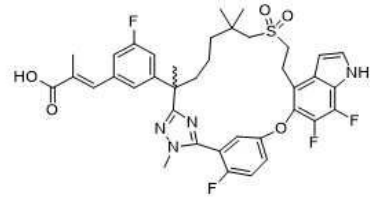
[2453]

[2454] 실시예 15의 단계 C에서 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트를 에틸 (E)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(164 mg, 0.682 mmol)로 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 15**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 C - F)에 따라 제조하였다.

[2455] **화합물 16A**: (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로프-2-엔산(105.7 mg)의 거울상이성질체 1, 첫 번째 용리액 MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 1.89분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.64(s, 1H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.24-7.18(m, 5H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.35(m, 2H), 3.30-3.17(m, 2H), 2.94(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.15(m, 1H), 1.95(d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.70-1.57(m, 1H), 1.39-1.28(m, 2H), 1.24-1.17(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.06(s, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100 %.

[2456] **화합물 16B**: (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로프-2-엔산(101 mg)의 거울상이성질체 2, 두번째 용리액 MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 1.89분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.62(s, 1H), 7.37-7.32(m, 4H), 7.25-7.18(m, 5H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.28-3.13(m, 2H), 2.94(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.212-2.15(m, 1H), 1.95(d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.91-1.84(m, 1H), 1.69-1.56(m, 1H), 1.37-1.31(m, 2H), 1.26-1.20(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100%

[2457] **실시예 17. (E)-3-(3-플루오로-5-((Z)-26,46,47-트리플루오로-11,9,9,13-테트라메틸-7,7-디옥사이도-11H,41H-3-옥사-7-티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)-2-메틸아크릴산의 거울상이성질체 1 및 2**



[2458]

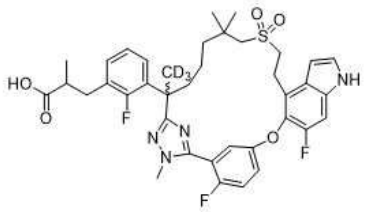
[2459] 단계 A에서 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 69-3)를 2-(3-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 69-4, 1.21 g, 2.21 mmol)로 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)를 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 1.2 g, 2.21 mmol)로 교환하여, 표제 화합물(**17A**, 54 mg 및 **17B**, 40 mg)을 **실시예 15**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - F)에 따라 제조하였다.

[2460] **화합물 17A**: (E)-3-(3-플루오로-5-((Z)-26,46,47-트리플루오로-11,9,9,13-테트라메틸-7,7-디옥사이도-11H,41H-3-옥사-7-티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)-2-메틸아크릴산(54 mg)의 거울상이성질체 1, SFC 분리된 에스테르 거울상이성질체의 첫번째 용리액의 생성물. MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 013): 2.26분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.60(s, 1H), 7.40-7.38(m, 3H), 7.27-7.26(m, 1H), 7.00(d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.97(s, 1H), 6.71(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 1.6 Hz,

3H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.30- 3.28(m, 1H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.98(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.14(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.65-1.62(m, 1H), 1.42-1.23(m, 3H), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H) ppm. ee %: 100 %.

[2461] **화합물 17B**: (E)-3-(3-플루오로-5-((Z)-26,46,47-트리플루오로-11,9,9,13-테트라메틸-7,7-디옥사이도-11H,41H-3-옥사-7-티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)-2-메틸아크릴산(40 mg)의 거울상이성질체 2, SFC 분리된 에스테르 거울상이성질체의 두번째 용리액의 생성물. MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 013): 2.26분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.60(s, 1H), 7.40-7.38(m, 3H), 7.27-7.26(m, 1H), 7.00(d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.97(s, 1H), 6.71(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.30- 3.28(m, 1H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.98(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.14(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.65-1.62(m, 1H), 1.42- 1.23(m, 3H), 1.09(s, 3H), 1.08(s, 3H) ppm. ee %: 98.1 %

[2462] **실시예 18. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[2463]

[2464] 단계 A에서 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-1)와 에틸 (E)-3-(2-플루오로-3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 58-4, 0.9 g, 1.74 mmol)를 교환하여, 표제 화합물(**18A**, 26 mg 및 **18B**, 20 mg)을 **실시예 9**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - C)에 따라 제조하였다.

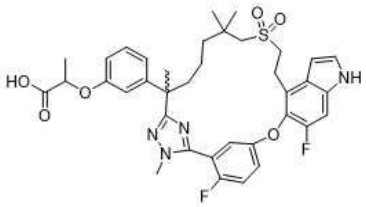
[2465] **실시예 9**의 상응하는 단계 A에서 수득한 라세믹 에스테르(메틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판에이트, 제시되지 않음)를 다음 조건 하에 Gilson-281 기기를 사용하여 키랄 분리에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: Chiralpak IG 20 x 250 mm, 10 미크론; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: n-헥산(0.1% 포름산): 이소프로판올(0.1% 포름산) = 80:20; 유속: 50 mL/분; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 18분; 샘플 용액: 10 mL 메탄올에 150 mg 용해; 주입 부피: 0.5 mL. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(41 mg)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(40 mg)로 지정하였다. 둘 다 **실시예 9**의 단계 B에 기재된 조건에 따라 추가로 가수분해하여 상응하는 표제 화합물을 수득하였다.

[2466] **화합물 18A**, 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(26 mg): MS(ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 1.88분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.30(m, 3H), 7.29-7.26(m, 1H), 7.23(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.92(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.41-3.37(m, 2H), 3.27-3.19(m, 2H), 3.02-2.95(m, 1H), 2.91(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.71-2.65(m, 2H), 2.23-2.15(m, 1H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.66-1.58(m, 1H), 1.38-1.24(m, 2H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.12-1.06(m, 9H) ppm.

[2467] **화합물 18B**, 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2(20 mg): MS(ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 1.88분. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.30(m, 3H),

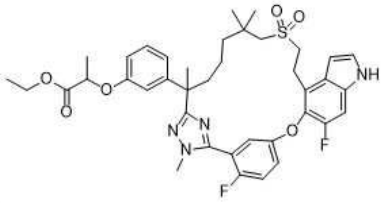
7.28-7.25(m, 1H), 7.23(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.94(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.40-3.37(m, 2H), 3.27-3.20(m, 2H), 3.01-2.93(m, 1H), 2.91(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.85(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.72-2.65(m, 2H), 2.23-2.14(m, 1H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.36-1.24(m, 2H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.12-1.06(m, 9H) ppm.

[2468] **실시예 19. 2-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ^{6}-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[2469]

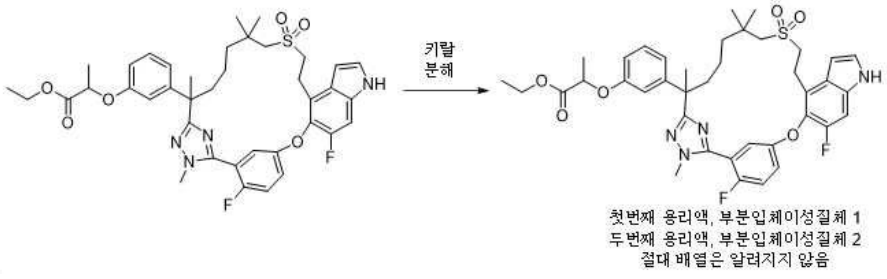
[2470] *에틸 2-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]프로파노에이트*



[2471]

[2472] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페녹시)프로파노에이트(중간체 69-7, 2.5 g, 4.99 mmol)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 6**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 735 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 2.02분.

[2473] *에틸 2-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



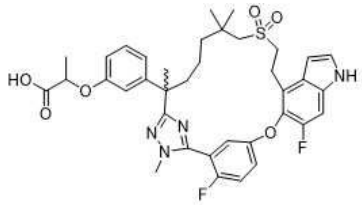
[2474]

[2475] 단계 B: 단계 A 생성물을 SFC-200 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: IC 20 x 250 mm, 10 μm; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 0.65 g 용해; 주입 부피: 1.2 mL; 용리액: 75:25 이산화탄소/메탄올(개질제로서 0.2% 메탄올 암모니아); 유속: 130 g/분; 배압: 100 bar. 컬럼 온도: 35℃; 검출 파장: 214 nm. 순환 시간: 6.2분. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(0.27 g, 42%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(0.27 g, 42%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2476] 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 735 *m/z* [M+H]$^{+}$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 2.03분. 키랄 HPLC: 100%.

[2477] 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 04): 2.03분. 키랄 HPLC: 100%.

[2478] ***화합물 19A:*** *2-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]프로판산의 부분입체이성질체 1*

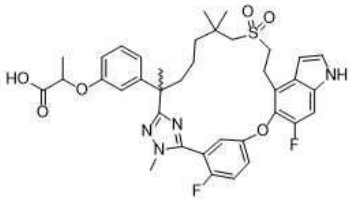


[2479]

[2480] 단계 C: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 1 생성물(0.27 g)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 250 mg, 96% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2481] **화합물 19A:** MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 01). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.30(m, 3H), 7.24-7.22(m, 2H), 7.17(td, *J* = 8.0 Hz, 0.4 Hz 1H), 6.82(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.64(m, 2H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.60-4.48(m, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.31-3.15(m, 2H), 2.97(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82(dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.13(td, *J* = 12.8, 3.2 Hz 1H), 1.87-1.78(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.64-1.57(m, 1H), 1.52(dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.29(m, 1H), 1.23-1.13(m, 1H), 1.08-1.02(m, 7H) ppm.

[2482] ***화합물 19B:*** *2-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페녹시]프로판산의 부분입체이성질체 2*

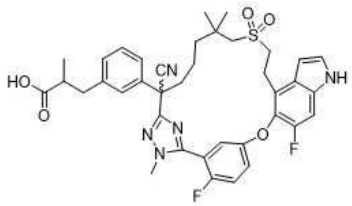


[2483]

[2484] 단계 D: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 2 생성물(0.27 g)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 248 mg, 95 % 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2485] **화합물 19B:** MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.4분(LC-MS 방법 01). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.20(m, 3H), 7.12-7.10(m, 2H), 7.05(td, *J* = 8.0, 0.8 Hz 1H), 6.69(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63-6.52(m, 2H), 6.51(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.58-4.46(m, 1H), 3.75(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.19-3.09(m, 2H), 2.85(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.74-2.66(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.52-1.45(m, 1H), 1.44-1.36(m, 3H), 1.25-1.17(m, 1H), 1.11-1.04(m, 1H), 0.96-0.86(m, 7H) ppm.

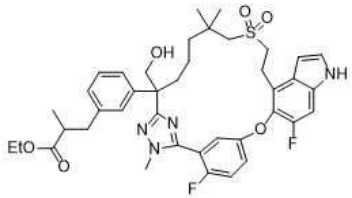
[2486] **실시예 20. 3-[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[2487]

[2488] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(하이드록시메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노*

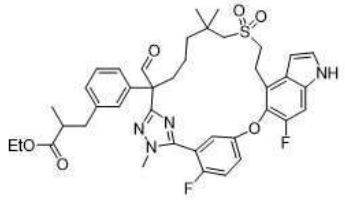
나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트



[2489]

[2490] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 69-8, 4.0 g, 6.64 mmol)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 6**에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 002): 1.75분.

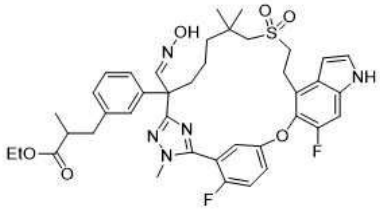
[2491] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2492]

[2493] 단계 B: 디메틸 술폭사이드(5 mL) 중 단계 A 생성물(500 mg, 0.668 mmol)의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산(46%, 561 mg, 0.921 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액(20 mL)으로 급랭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액(4 x 30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(490 mg, 98% 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 002): 1.87분.

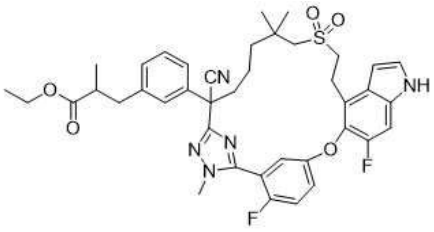
[2494] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(하이드록시이미노메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2495]

[2496] 단계 C: 에탄올(10 mL) 중 단계 B 생성물(460 mg, 0.616 mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민(203 mg, 3.08 mmol, 물 중 50%)을 첨가하였다. 반응물을 85℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 디클로로에탄(3 x 50 mL)으로 추출하고, 염수(2 x 80 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(460 mg, 98 % 수율)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 002): 1.91분.

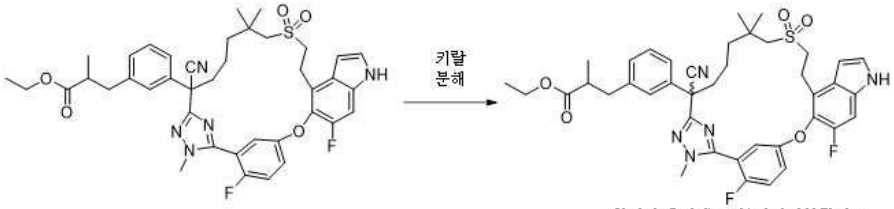
[2497] *에틸 3-[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2498]

[2499] 단계 D: *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중 단계 C 생성물(460 mg, 0.604 mmol)의 교반된 용액에 n-프로필포스포닉 사이클릭 무수물(1.92 g, 3.02 mmol, 에틸 아세테이트 중 50%)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(60 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(10 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 수율 67%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 003): 1.98분.

[2500] *에틸 3-[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



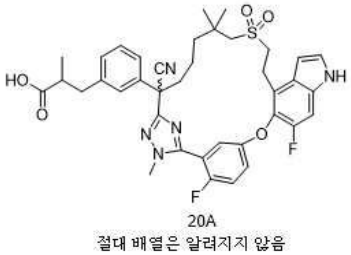
[2501]

[2502] 단계 E: 단계 D 생성물을 SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 SFC에 의해 2개의 구성성분 부분입체이성질체로 분리하였다: 컬럼: QZ 20 x 250 mm, 10 μm; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 0.30 g 용해; 주입 부피: 0.6 mL; 용리액: 55:45 이산화탄소/메탄올(개질제로서 0.2 % 메탄올 암모니아); 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar. 컬럼 온도: 35℃; 검출 파장: 214 nm. 순환 시간: 4.0분. 첫번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 1(0.12 g, 42%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 부분입체이성질체 2(0.10 g, 42%)로 지정하였다. 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2503] 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 002): 1.85분. 키랄 HPLC: 100%.

[2504] 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$. LC *R*(LC-MS 방법 002): 1.85분. 키랄 HPLC: 100%.

[2505] *화합물 20A, 3-[3-[6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*

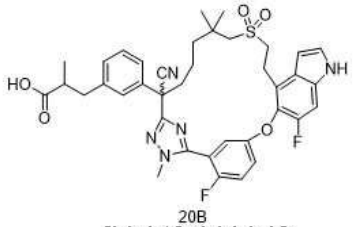


[2506]

[2507] 단계 F: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 E의 부분입체이성질체 1 생성물(0.12 g)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 105 mg, 90% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2508] **화합물 20A:** MS(ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.37분(LC-MS 방법 01). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.38(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 5H), 7.19-7.17(m, 1H), 6.65(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 2.0, 1.2 Hz, 3H), 3.43-3.38(m, 3H), 3.30-3.25(m, 1H), 3.02-2.89(m, 3H), 2.68-2.63(m, 2H), 2.52(t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.15-2.06(m, 1H), 1.74-1.66(m, 1H), 1.46-1.25(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.08(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 1.03(s, 3H) ppm.

[2509] *화합물 20B, 3-[3-[6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*



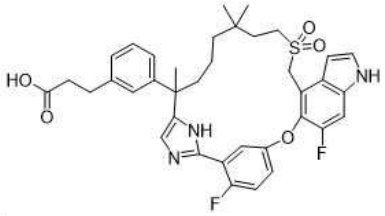
20B
절대 배열은 알려지지 않음

[2510]

[2511] 단계 G: **실시예 9**의 단계 B에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 E의 부분입체이성질체 2 생성물(0.10 g)을 가수분해하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 61 mg, 63% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

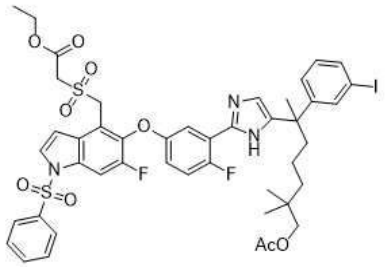
[2512] **화합물 20B:** MS(ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.38분(LC-MS 방법 01). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.38(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 5H), 7.20-7.17(m, 1H), 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 3H), 3.43-3.37(m, 3H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.02-2.89(m, 3H), 2.68-2.64(m, 2H), 2.52(t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.14-2.05(m, 1H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.48-1.35(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.08(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 1.02(s, 3H) ppm.

[2513] **실시예 21. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2514]

[2515] *에틸 2-(((5-(3-(5-(7-아세톡시-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트*

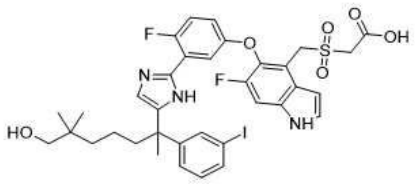


[2516]

[2517] 단계 A: *N,N*-디메틸포름아미드(25 mL) 중 8-브로모-6-(3-요오도페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸 아세테이트(중간체 17, 1.29 g, 2.54 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-(((5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(중간체 18, 1.5 g, 2.54 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(0.426 g, 5.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 물(30

ml)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체(1.5 g, 59%)로 수득하였다. MS(ESI): 1002 *m/z* $[M+H]^+$.

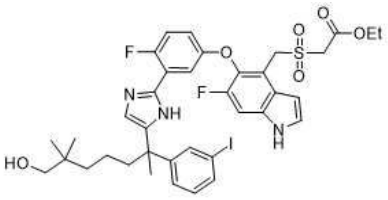
[2518] *2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세트산*



[2519]

[2520] 단계 B: 에탄올(40 mL) 중 에틸 2-(((5-(3-(5-(7-아세톡시-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(단계 A 생성물, 4 g, 3.99 mmol)의 교반된 용액에 물(10 mL) 중 나트륨 하이드록사이드(0.8 g, 20 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 1 N 염산을 사용하여 pH ~3으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 생성물을 황색 고체(2.5 g, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 792 *m/z* $[M+H]^+$.

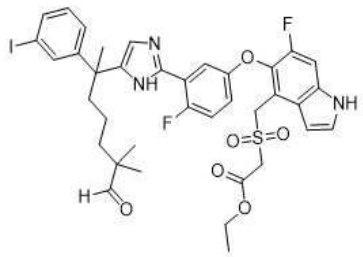
[2521] *에틸 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트*



[2522]

[2523] 단계 C: 에탄올(100 mL) 중 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세트산(단계 B 생성물, 2.5 g, 3.16 mmol)의 교반된 용액에 농축 황산(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 포화 나트륨 비카르보네이트로 중화시킨 다음 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트로 용리)으로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(2.59 g, 57.9%)로 수득하였다. MS(ESI): 820 *m/z* $[M+H]^+$.

[2524] *에틸 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸-7-옥소헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트*

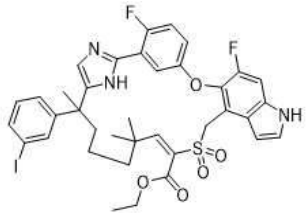


[2525]

[2526] 단계 D: 디메틸 술폭사이드(10 mL) 중 에틸 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(7-하이드록시-2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(단계 C 생성물, 1.5 g, 1.83 mmol)의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산(1.6 g, 2.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 물 100 mL로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로

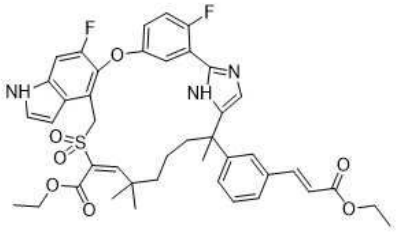
마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(1.2 g, 80%)로 수득하였다. MS(ESI): 818 *m/z* $[M+H]^+$.

[2527] *에틸 (11E)-22,28-디플루오로-6-(3-요오도페닐)-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-12-카르복실레이트*

[2528] 

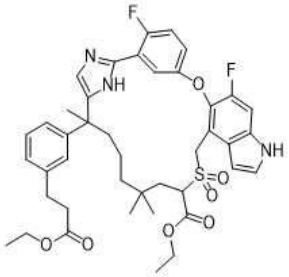
[2529] 단계 E: 에탄올(1L) 중 에틸 2-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(2-(3-요오도페닐)-6,6-디메틸-7-옥소헵탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(단계 D 생성물, 1.2 g, 1.47 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 아세테이트(1.13 g, 14.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(0.3 g, 25.6%)로 수득하였다. MS(ESI): 800 *m/z* $[M+H]^+$.

[2530] *에틸 (11E)-6-[3-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-12-카르복실레이트*

[2531] 

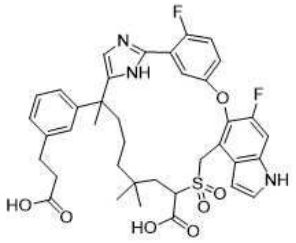
[2532] 단계 F: *N,N*-디메틸포름아미드(4 mL) 중 에틸 (11E)-22,28-디플루오로-6-(3-요오도페닐)-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-12-카르복실레이트(단계 E 생성물, 0.3 g, 0.38 mmol)의 교반된 용액에 에틸 프로프-2-에노에이트(0.113 g, 1.13 mmol), 트리에틸아민(0.19 g, 1.88 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(16.8 mg, 0.076 mmol) 및 트리스(o-톨릴) 포스핀(11.4 mg, 0.038 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(0.15 g, 51.8%)로 수득하였다. MS(ESI): 772 *m/z* $[M+H]^+$.

[2533] *에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-12-카르복실레이트*

[2534] 

[2535] 단계 G: 에탄올(20 mL) 중 에틸 (11E)-6-[3-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,11,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-12-카르복실레이트(단계 F 생성물, 150 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 Raney 니켈(150 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 풍선 하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거하고, 필터 케이크를 에탄올(50 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 조질 표제 생성물을 백색 고체(100 mg, 66.3 %)로 수득하였다. MS(ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$.

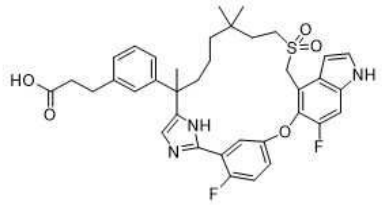
[2536] *6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-12-카르복실산*



[2537]

[2538] 단계 H: 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-12-카르복실레이트(단계 G 생성물, 100 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(16 mg, 0.4 mL 물 중)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS로 확인한 후, 혼합물을 1M 염산을 사용하여 pH ~4로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 생성물을 백색 고체(80 mg, 86.2%)로 수득하였다. MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$.

[2539] ***화합물 21:*** *3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



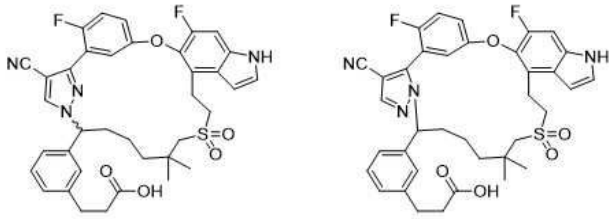
[2540]

[2541] 단계 I: 디메틸 술폭사이드(10 mL) 중 6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-13,13-디옥소-24-옥사-13람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-12-카르복실산(단계 H 생성물, 80 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 물(0.2 mL) 및 리튬 클로라이드(14 mg, 0.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고체(23.4 mg, 31.2%)로 수득하였다.

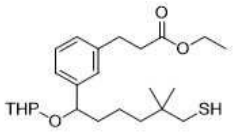
[2542] **화합물 21:** ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.41(m, 2H), 7.35(d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.22-7.09(m, 4H), 7.03 6.98(m, 3H), 6.74(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.79(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00-2.94(m, 1H), 2.85(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.53(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.46-1.28(m, 3H), 1.20-1.10(m, 1H), 1.02-0.98(m, 1H), 0.82-0.78(m, 1H),

0.77(s, 3H), 0.73(s, 3H). MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 0.98분(LC-MS 방법 001).

[2543] **실시예 22. 3-[3-[3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산 및 3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

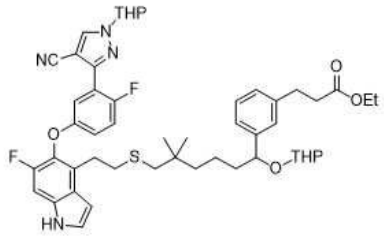
[2544] 

[2545] *에틸 3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트*

[2546] 

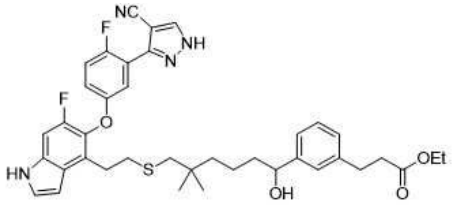
[2547] 단계 A: 에탄올(100 mL) 중 에틸 3-(3-(6-(아세틸티오)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(중간체 53, 7.10 g, 15.3 mmol)의 용액에 나트륨 에톡사이드(1.56 g, 22.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하고, 염수(2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(4.80 g, 74%)로 수득하였다. MS(ESI): 445 *m/z* $[M+Na]^+$.

[2548] *에틸 3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-시아노-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)에틸)티오)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트*

[2549] 

[2550] 단계 B: 테트라하이드로푸란(80 mL) 중 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 52, 3.50 g, 7.84 mmol)의 교반된 용액에 에틸 3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(단계 A 생성물, 3.98 g, 9.41 mmol) 및 아조비스이소부티로니트릴(257 mg, 1.57 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시킨 다음 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(4.50 g, 66%)로 수득하였다. MS(ESI): 891 *m/z* $[M+Na]^+$.

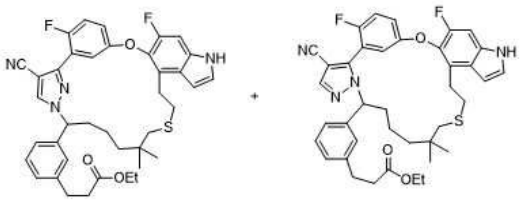
[2551] *에틸 3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-시아노-1H-피라졸-3-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)에틸)티오)-1-하이드록시-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[2552]

[2553] 단계 C: 메탄올(50 mL) 중 에틸 3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-시아노-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)에틸)티오)-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(단계 B 생성물, 4.50 g, 5.18 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(5.20 g, 20.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 물(2 x 150 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 723 *m/z* $[M+Na]^+$.

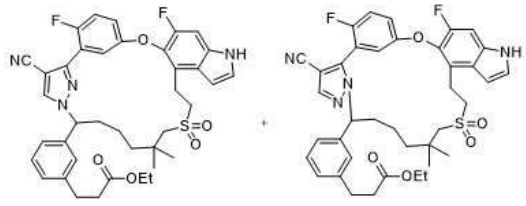
[2554] *에틸 3-[3-(3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-24-옥사-12-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트 및 에틸 3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-25-옥사-13-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로파노에이트, 분리할 수 없는 혼합물.*



[2555]

[2556] 단계 D: 1,4-디옥산(35 mL) 중 에틸 3-(3-(6-((2-(5-(3-(4-시아노-1H-피라졸-3-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)에틸)티오)-1-하이드록시-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(단계 C 생성물, 1 g, 1.43 mmol)의 용액에 시아노메틸렌트리부틸포스포란(CAS:157141-27-01, 1.72 g, 7.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 150℃로 40분 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 이성질체의 분리할 수 없는 혼합물인 표제 화합물을 백색 고체(450 mg, 46%)로 수득하였다. MS(ESI): 683 *m/z* $[M+H]^+$.

[2557] *에틸 3-[3-(3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트 및 에틸 3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로파노에이트, 분리할 수 없는 위치이성질체 혼합물.*

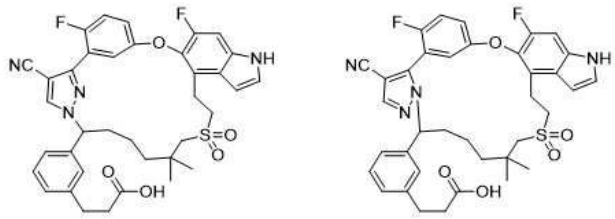


[2558]

[2559] 단계 E: 메탄올(45 mL) 중 단계 D 생성물(분리할 수 없는 위치이성질체 혼합물, 450 mg, 0.659 mmol)의 용액에 과산화수소(물 중 30%) 4.5 mL 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트 900 mg의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 위치이성질체 혼합물을 백색

고체(240 mg, 51%)로 수득하였다. MS(ESI): 715 *m/z* $[M+H]^+$.

[2560] *3-[3-(3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산* 및 ***화합물 22A****: 3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산*



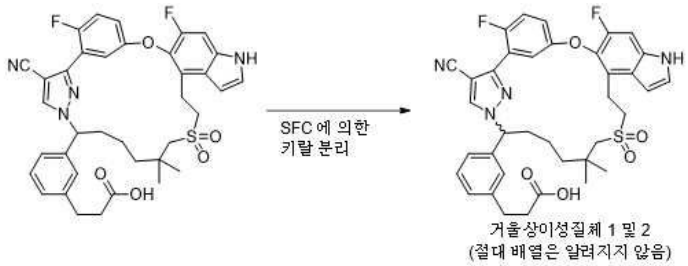
[2561]

[2562] 단계 F: 테트라하이드로푸란(3 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 분리할 수 없는 위치이성질체 혼합물인 단계 E 생성물(260 mg, 0.364 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1 mL, 물 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모되었는지 LC-MS 분석으로 확인한 후, 혼합물을 1M 염산을 사용하여 pH ~4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-[3-(3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산(**22B/22C**, 90 mg, 수율 36.0%)의 라세믹 혼합물 및 라세믹 위치이성질체 부산물 3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산(**22A**, 75 mg, 수율 30%)을 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2563] **22B/22C**: MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.57분(LC-MS 방법 08).

[2564] **화합물 22A**: 3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산: MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.56분(LC-MS 방법 08). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.11(s, 1H), 7.40-7.19(m, 8H), 6.97-6.91(m, 1H), 6.62(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.19-5.13(m, 1H), 3.51-3.43(m, 1H), 3.30-3.22(m, 2H), 3.19-3.11(m, 1H), 3.07-2.90(m, 4H), 2.57(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46-2.33(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.33-1.24(m, 1H), 1.18(s, 3H), 1.05-0.95(m, 4H), 0.93-0.82(m, 1H) ppm.

[2565] *3-[3-[3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의* ***화합물 22B****, 거울상이성질체 1* 및 ***화합물 22C****, 거울상이성질체 2*



[2566]

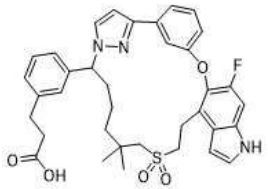
[2567] 단계 G: 단계 F에서 수득한 생성물(170 mg)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 FSC에 적용하였다. 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 170 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 1% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 70:30 CO_2/메탄올; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. 첫번째 용리 이성질체를 **화합물 22B**(54 mg, 32%)로 지정하였다. 두번째 용

리 이성질체를 **화합물 22C**(54 mg, 32%)로 지정하였다. 절대 입체화학은 알려져 있지 않다.

[2568] **화합물 22B**: 3-[3-[3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1: MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$. LCMS: 체류 시간 = 1.37분. (LC-MS 방법: 01). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.35-7.34(m, 2H), 7.31-7.26(m, 3H), 7.22-7.20(m, 3H), 7.13(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45(dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.47-3.40(m, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 2.90(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.72(s, 2H), 2.59(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38-2.30(m, 1H), 1.95-1.87(m, 1H), 1.47-1.29(m, 4H), 1.11(s, 3H), 1.01(s, 3H) ppm.

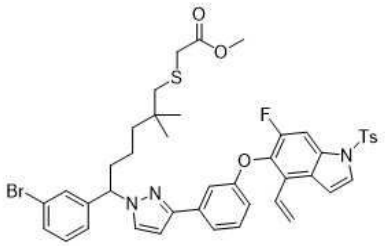
[2569] **화합물 22C**: 3-[3-[3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 2: MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$. LCMS: 체류 시간 = 1.37분. (LC-MS 방법: 01). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.35-7.34(m, 2H), 7.31-7.26(m, 3H), 7.22-7.20(m, 3H), 7.13(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.45(dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.47-3.40(m, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 2.90(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.72(s, 2H), 2.59(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.30(m, 1H), 1.96-1.87(m, 1H), 1.47-1.31(m, 4H), 1.11(s, 3H), 1.01(s, 3H) ppm.

[2570] **실시예 23. 3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2571]

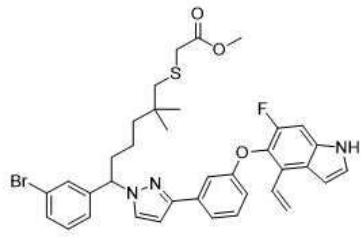
[2572] *메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트*



[2573]

[2574] 단계 A: *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중 메틸 2-((6-브로모-6-(3-브로모페닐)-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트(중간체 54, 3.00 g, 6.63 mmol)의 용액에 5-(3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 21-1)(3.14 g, 6.63 mmol) 및 세슘 카르보네이트(4.32 g, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 96시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 150 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(3.60 g, 64%)로 수득하였다. MS(ESI): 844, 846 *m/z* $[M+H]^+$.

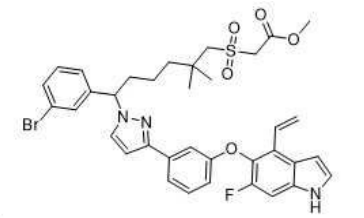
[2575] *메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트*



[2576]

[2577] 단계 B: 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트(단계 A 생성물, 3.60 g, 4.26 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(43.0 mL, 42.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 150 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(2.50 g, 85%)로 수득하였다. MS(ESI): 690, 692 *m/z* $[M+H]^+$.

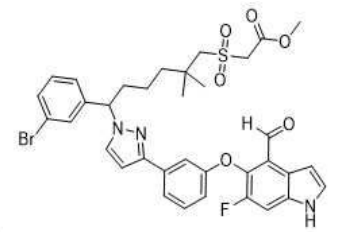
[2578] *메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)술포닐)아세테이트*



[2579]

[2580] 단계 C: 메탄올(100 mL) 중 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)티오)아세테이트(단계 B 생성물, 1.8 g, 2.61 mmol)의 용액에 과산화수소(물 중 30%) 18 mL 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트 3.60 g의 혼합물을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 용액을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(850.0 mg, 45%)로 수득하였다. MS(ESI): 722, 724 *m/z* $[M+H]^+$.

[2581] *메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)술포닐)아세테이트*

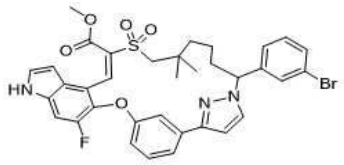


[2582]

[2583] 단계 D: 테트라하이드로푸란(40 mL) 및 물(20 mL) 중 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)술포닐)아세테이트(단계 C 생성물, 850 mg, 1.18 mmol)의 용액에 나트륨 페리오데이트(755 mg, 3.53 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(물 4 mL 중 8.3 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(380 mg, 45%)로 수득하였다. MS(ESI): 724, 726 *m/z* $[M+H]^+$.

[2584] *메틸 (13E)-6-(3-브로모페닐)-22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자*

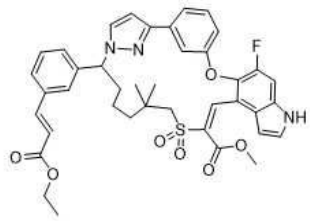
펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트



[2585]

[2586] 단계 E: 톨루엔(150 mL) 중 메틸 2-((6-(3-브로모페닐)-6-(3-(3-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸헥실)술포닐)아세테이트(단계 D 생성물, 380.0 mg, 0.52 mmol)의 용액에 피페리딘(223 mg, 2.62 mmol) 및 아세트산(48.0 mg, 0.52 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시켰다. 용액을 물(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(160.0 mg, 43%)로 수득하였다. MS(ESI): 706, 708 *m/z* $[M+H]^+$.

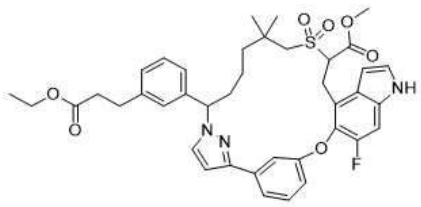
[2587] *메틸 (13E)-6-[3-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]페닐]-22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트*



[2588]

[2589] 단계 F: *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 단계 E 생성물(160.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 에틸 아크릴레이트(68.0 mg, 0.66 mmol), 트리에틸아민(0.15 mL, 1.13 mmol), 트리(o-톨릴)포스핀(20.0 mg, 0.06 mmol), 및 팔라듐(II) 아세테이트(5.0 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(100.0 mg, 61%)로 수득하였다. MS(ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$.

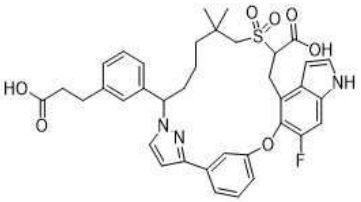
[2590] *메틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐]-22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트*



[2591]

[2592] 단계 G: 에탄올(20 mL) 중 단계 F 생성물(100.0 mg, 0.13 mmol)의 용액에 Raney 니켈(20.0 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거하고 필터 케이크를 에탄올(50 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물을 백색 고체(90.0 mg, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$.

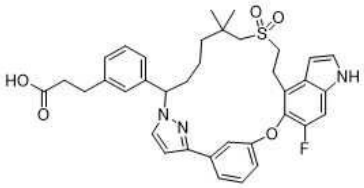
[2593] *6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산.*



[2594]

[2595] 단계 H: 테트라하이드로푸란(3 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 단계 G 생성물(90.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.7 mL, 물 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1M 염산을 사용하여 pH~4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하고, 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(72 mg, 85%)로 수득하였다. MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$.

[2596] *화합물 23: 3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*

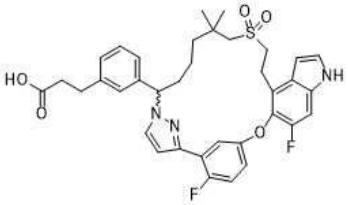


[2597]

[2598] 단계 I 디메틸 술폭사이드(4 mL) 중 6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산(단계 H 생성물, 70.0 mg, 0.10 mmol)의 용액에 물(0.2 mL) 및 리튬 클로라이드(14 mg, 0.30 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(**화합물 23**)을 백색 고체(20.3 mg, 30%)로 수득하였다.

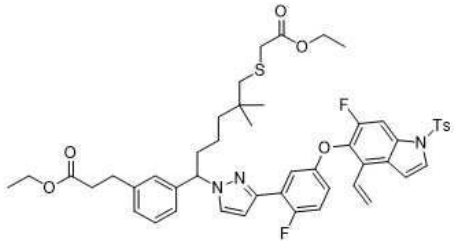
[2599] **화합물 23:** MS(ESI): 644 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.44분(LC-MS 방법: 01). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.59(s, 1H), 7.49(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.34-7.11(m, 6H), 7.03-7.01(m, 1H), 6.69-6.66(m, 2H), 5.35(dd, *J* = 12.2 Hz, 3 Hz, 1H), 3.48, 3.43(m, 2H), 3.10-2.95(m, 2H), 2.90(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55(s, 2H), 2.33-2.23(m, 1H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.45-1.30(m, 3H), 1.20-1.10(m, 1H), 1.10(s, 3H), 0.93(s, 3H).

[2600] **실시예 24. 3-[3-[22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[2601]

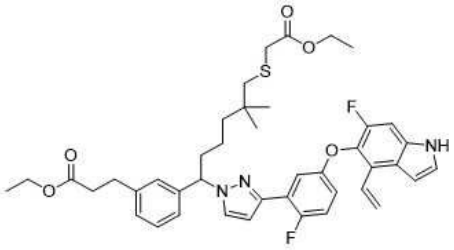
[2602] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[2603]

[2604] 단계 A: *N,N*-디메틸포름아미드(60 mL) 중 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 21, 3.60 g, 7.3 mmol)의 용액에 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(중간체 54-1, 5.36 g, 11 mmol) 및 세슘 카르보네이트(7.16 g, 22.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 물(2 x 60 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(4.70 g, 71%)로 수득하였다. MS(ESI): 920 *m/z* $[M+Na]^+$.

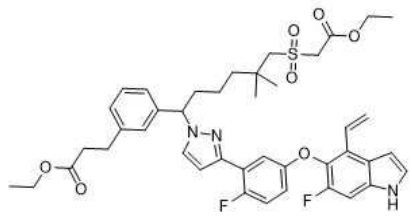
[2605] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[2606]

[2607] 단계 B: 테트라하이드로푸란(25 mL) 중 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(단계 A 생성물, 4.70 g, 5.23 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1M, 52 mL, 52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 그런 다음 유기 용액을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(1.80 g, 43%)로 수득하였다. MS(ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$.

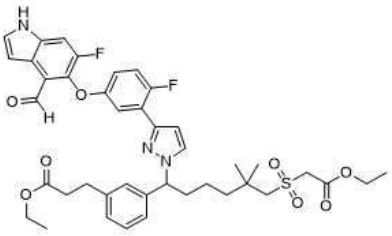
[2608] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[2609]

[2610] 단계 C: 메탄올(180 mL) 중 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(단계 B 생성물, 1.80 g, 2.53 mmol)의 용액에 과산화수소(물 중 30%, 10 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(3.60 g)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축하여 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)에 용해시켰다. 용액을 물(3 x 200 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 오일(1.30 g, 69%)로 수득하였다. MS(ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$.

[2611] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*

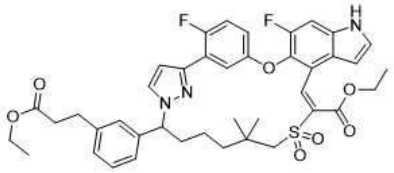


[2612]

[2613] 단계 D: 아세톤(10 mL) 및 물(2 mL) 중 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(단계 C 생성물, 1.10 g, 0.14 mmol)의 용액에 오스뮴 테트라옥사이드(0.35 mg, 0.001 mmol) 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(0.4 mL, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 그런 다음 유기 용액을 물(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 3-(3-(1-(3-(5-((4-(1,2-디하이드록시에틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트를 오일(0.60 g, 52%)로 수득하였다. MS(ESI): 810 *m/z* $[M+Na]^+$.

[2614] 테트라하이드로푸란(24 mL) 및 물(8 mL) 중 위에서 수득한 중간체(0.58 g, 0.71 mmol)의 용액에 나트륨 페리오데이트(0.46 g, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 오일(0.48 g, 86%)로 수득하였다. MS(ESI): 778 *m/z* $[M+H]^+$.

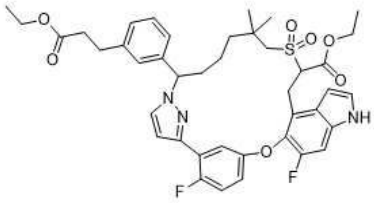
[2615] *에틸 (13E)-6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트*



[2616]

[2617] 단계 E: 톨루엔(250 mL) 중 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(단계 D 생성물, 0.50 g, 0.64 mmol)의 용액에 피페리딘(274.0 mg, 3.2 mmol) 및 아세트산(38.6 mg, 0.64 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 조질 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(0.29 g, 58%)로 수득하였다. MS(ESI): 760 *m/z* $[M+H]^+$.

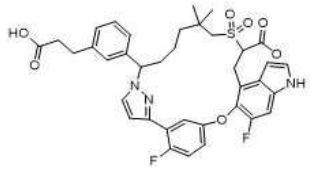
[2618] *에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트*



[2619]

[2620] 단계 F: 에탄올(15 mL) 중 단계 E의 생성물(275.0 mg; 0.36 mmol)의 용액에 Raney 니켈(80.0 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거하고 에탄올(50 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 조질 표제 화합물을 백색 고체(0.25 g, 조질)로 수득하였다. MS(ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$.

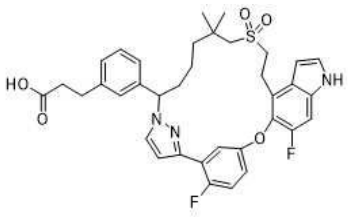
[2621] *6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산*



[2622]

[2623] 단계 G: 테트라하이드로푸란(12 mL) 및 메탄올(4 mL) 중 단계 F 생성물(250.0 mg, 0.33 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(2 mL, 2 mmol, 물 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 3 mL에 용해시킨 다음 1M 염산을 사용하여 pH ~ 4.0으로 산성화하였다. 그런 다음 수용액을 에틸 아세테이트(2 x 60 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 백색 고체(0.22 g, 조질)로 수득하였다 MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$.

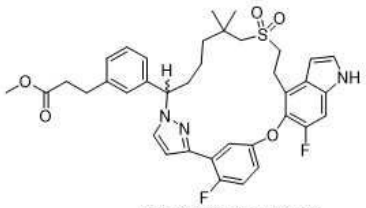
[2624] *3-[3-[22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[2625]

[2626] 단계 H: 20 mL *N,N*-디메틸포름아미드 중 단계 G의 생성물(0.21 g, 0.3 mmol)의 용액에 트리메틸아민(0.15 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 1M 염산(5 mL) 및 물(30 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(152.0 mg, 77 %)로 수득하였다. MS(ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.63(dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13(m, 4H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.73-6.70(m, 1H), 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.31(m, 1H), 3.48-3.41(m, 2H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.87(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56(m, 2H), 2.56(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19(m, 1H), 1.87-1.83(m, 1H), 1.42-1.36(m, 1H), 1.18-1.09(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.02-0.99(m, 1H), 0.95(s, 3H) ppm.

[2627] *메틸 3-[3-[(6S)-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1 및 2*



절대 배열은 알려지지 않음

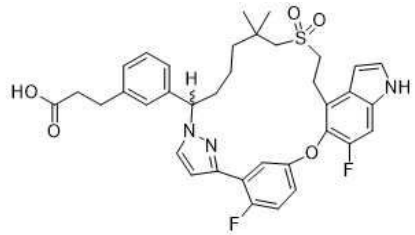
[2628]

[2629] 단계 I: 메탄올(15 mL) 중 단계 H 생성물(145 mg, 0.22 mmol)의 용액에 황산(0.27 mL)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 조질 잔류물을 얼음물(30 mL)에 담그고 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 aq. 나트륨 비카르보네이트(2 x 5 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 잔류물을 키랄 HPLC로 정제하였다. 조건은 다음과 같다: 기기: Gilson-281; 컬럼: AD 20*250, 10 um; 이동상: 헥산(0.1% DEA):EtOH(0.1% DEA) = 70:30; 주입 당 실행 시간: 14분; 주입: 1 mL.

[2630] 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(56.0 mg, 37%): LCMS: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$.

[2631] 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(53.0 mg, 35%): LCMS: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$.

[2632] ***화합물 24A,*** *3-[3-[22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1*



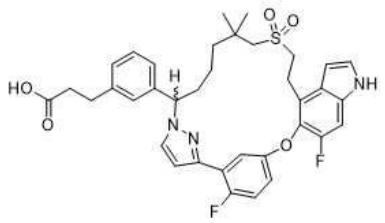
절대 배열은 알려지지 않음

[2633]

[2634] 단계 J: 테트라하이드로푸란(6 mL) 및 메탄올(2 mL) 중 단계 I에서 수득한 첫번째 용리액(50.0 mg, 0.074 mmol)의 교반된 용액에 1M 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.2 mL)의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수용액을 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4.0로 산성화하였다. 수용액을 에틸 아세테이트(60 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트로 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(38 mg, 78%)로 수득하였다.

[2635] **화합물 24A:** MS(ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.48분(LC-MS 방법: 01). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.63(dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13(m, 4H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.73-6.70(m, 1H), , 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.30(m, 1H), 3.48-3.41(m, 2H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.87(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56(m, 2H), 2.56(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19(m, 1H), 1.87-1.83(m, 1H), 1.42-1.36(m, 1H), 1.18-1.09(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.02-0.99(m, 1H), 0.95(s, 3H) ppm.

[2636] ***화합물 24B,*** *3-[3-[22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 2*



절대 배열은 알려지지 않음

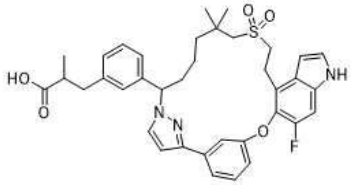
[2637]

[2638] 단계 K: 단계 J와 동일한 절차를 사용하여, 단계 I의 두번째 용리액 생성물을 가수분해하여 표제 화합물을 백색 고체(37.0 mg, 77%)로 수득하였다.

[2639] **화합물 24B:** MS(ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.48분(LC-MS 방법: 01). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.63(dd, *J* = 6.0 , 3.2 Hz, 1H), 7.51(d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.33(d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* =10.8 Hz, 1H), 7.24-7.13(m, 4H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.73-6.70(m, 1H), 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34(dd, *J* = 12.0 , 3.2 Hz, 1H), 3.48-3.41(m, 2H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.87(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.56(m, 2H), 2.56(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.19(m, 1H), 1.87-1.83(m,1H), 1.42-1.36(m,1H), 1.18-1.09(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.02-0.99(m 1H), 0.95(s, 3H) ppm.

[2640] 절대 입체화학은 알려지지 않았다.

[2641] **실시예 25. 3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**

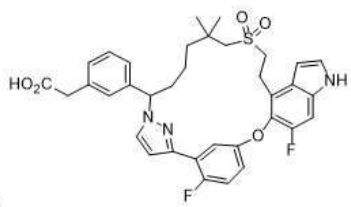


[2642]

[2643] 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(중간체 54-1)를 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 54-2, 10.6 g, 21.1 mmol)로 교환하여, **실시예 24**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - H)를 사용하여 표제 화합물, **화합물 25**, (0.216 g, 0.33 mmol)를 백색 고체로 제조하였다.

[2644] **화합물 25:** MS(ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.52분(LC-MS 방법 01). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.59(m, 1H), 7.48(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 7.25(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.03-7.00(m, 1H), 6.68(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66(dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 2H), 5.36(dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.50-3.41(m, 2H), 3.07-2.94(m, 3H), 2.71-2.63(m, 2H), 2.55(s, 2H), 2.34-2.24(m, 1H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.47-1.38(m, 1H), 1.31-1.10(m, 8H), 0.97-0.93(m, 4H) ppm.

[2645] **실시예 26. 2-[3-(22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산**



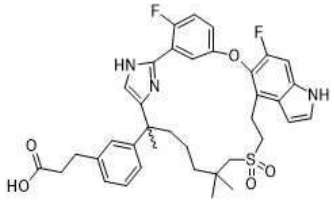
[2646]

[2647] 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(중간체 54-1)를 에틸

2-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)아세테이트(중간체 54-3, 1.62 g, 3.29 mmol)로 교환하여, **실시예 24**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - H)를 사용하여 **화합물 26**(0.0062 g, 0.010 mmol)을 백색 고체로 제조하였다.

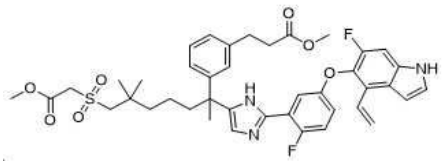
[2648] **화합물 26:** MS(ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.44분(LC-MS 방법: 01). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.45(brs, 1H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.53(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.27-7.21(m, 3H), 7.20-7.16(m, 1H), 7.14(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98(m, 1H), 6.74-6.72(m, 1H), 6.66(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.39-5.35(m, 1H), 3.56(s, 2H), 3.50-3.44(m, 2H), 3.13-3.01(m, 2H), 2.60(s, 2H), 2.31-2.27(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.64-1.60(m, 1H), 1.45-1.40(m, 1H), 1.23-1.14(m, 2H), 1.10(s, 3H), 0.97(s, 3H) ppm.

[2649] **실시예 27. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[2650]

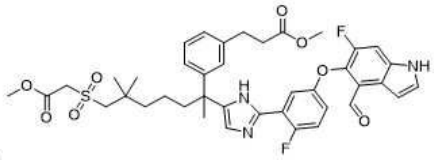
[2651] *메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[2652]

[2653] 단계 A: 디메틸포름아미드(150 mL) 중 메틸 3-(3-(1-클로로-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 8-3, 7.8 g, 14.2 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드(중간체 10-3, 4.91 g,15.7 mmol), 나트륨 비카르보네이트(2.39 g, 28.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(250 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 물(2 x 250 mL), 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(8.2 g, 76%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.85분(LC-MS 방법 008).

[2654] *메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

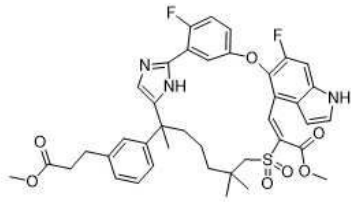


[2655]

[2656] 단계 B: 테트라하이드로푸란(150 mL) 및 물(75 mL) 중 메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(단계 A 생성물, 3.00 g, 3.94 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 페리오데이트(2.53 g, 11.8 mmol), 오스뮴 테트라옥사이드(물 중 1 g/mL, 30 mL, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(2 x 300 mL), 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르

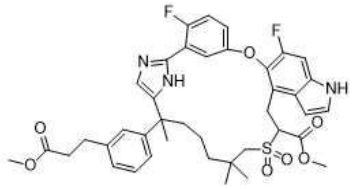
중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(2.1 g, 70% 수율)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 764 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.73분(LC-MS 방법 008).

[2657] *메틸 (13E)-22,28-디플루오로-6-[3-(3-메톡시-3-옥소-프로필)페닐]-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트*

[2658] 

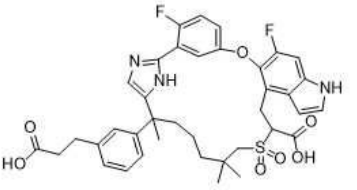
[2659] 단계 C: 톨루엔(400 mL) 중 메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(단계 B 생성물, 2.1 g, 2.75 mmol)의 교반된 용액에 피페리딘(1.17 g, 13.7 mmol) 및 아세트산(0.15 mL, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(2 x 50 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(980 mg, 48% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.94분(LC-MS 방법 008).

[2660] *메틸 22,28-디플루오로-6-[3-(3-메톡시-3-옥소-프로필)페닐]-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트*

[2661] 

[2662] 단계 D: 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 메틸 (13E)-22,28-디플루오로-6-[3-(3-메톡시-3-옥소-프로필)페닐]-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트(단계 C 생성물, 980 mg, 1.31 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%)(200 mg)을 첨가하였다. 반응물을 수소 풍선 하에 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 테트라하이드로푸란(50 mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 표제 화합물(902 mg, 91%수율)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.92분(LC-MS 방법 008).

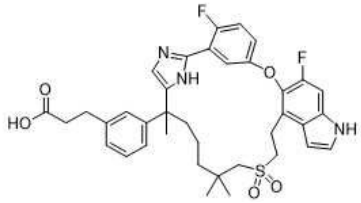
[2663] *6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산*

[2664] 

[2665] 단계 E: 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 메틸 22,28-디플루오로-6-[3-(3-메톡시-3-옥소-프로필)페닐]-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트(단계 D 생성물, 902 mg, 1.21 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(물 중 1 M, 6 mL)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 16시간 동안 교

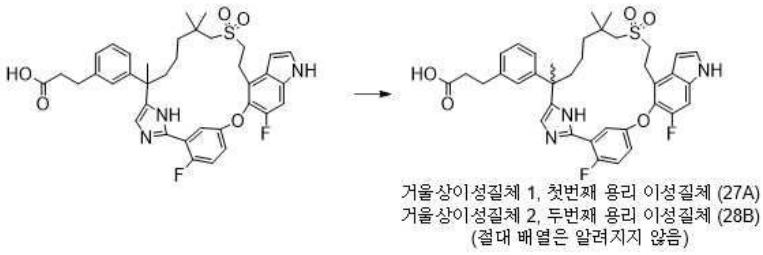
반한 다음, 1 M HCl을 사용하여 pH~4로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(800 mg, 92% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.71분(LC-MS 방법 008).

[2666] *3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*

[2667] 

[2668] 단계 F: DMSO(30 mL) 중 6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산(단계 E 생성물, 1.2 g, 1.67 mmol)의 교반된 용액에 리튬 클로라이드(212 mg, 5.0 mmol) 및 물(2.0 mL, 66.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 1 M HCl을 사용하여 pH~4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고, 염수(100 mL x 2)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(860 mg, 수율 76%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.75분(LC-MS 방법 008).

[2669] ***화합물 27A 및 27B:*** *3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*

[2670] 

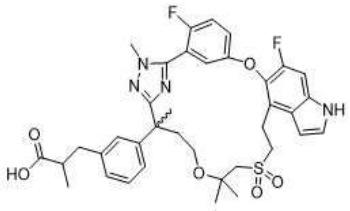
[2671] 단계 G: 단계 F의 라세믹 조질 생성물(1.38 g, 2.04 mmol)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL OD; 샘플 용액: 메탄올(40 mL)에 1.38 g 용해; 주입 부피: 0.8 mL; 용리액: 1% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 50:50 CO_2/에탄올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 1(507.9 mg, 수율: 37%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2(539.7 mg, 수율: 39%)로 지정하였다.

[2672] **화합물 27A:** 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43(dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.09(m, 2H), 7.06-6.95(m, 3H), 6.94-6.88(m, 3H), 6.51(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.33-3.22(m, 2H), 3.13-2.91(m, 2H), 2.74(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56(s, 2H), 2.42(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94-1.83(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.26-1.11(m, 2H), 1.06-0.95(m, 4H), 0.89-0.77(m, 4H)을 수득하였다. MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.03분(LC-MS 방법 01).

[2673] **화합물 27B:** 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판

산의 거울상이성질체 2: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43(dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.09(m, 2H), 7.06-6.95(m, 3H), 6.94-6.88(m, 3H), 6.51(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.32-2.24(m, 2H), 3.13-2.91(m, 2H), 2.74(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.56(s, 2H), 2.42(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.895-1.83(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.26-1.11(m, 2H), 1.06-0.95(m, 4H), 0.89-0.77(m, 4H)을 수득하였다. MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.03분(LC-MS 방법 01).

[2674] **실시예 28. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**

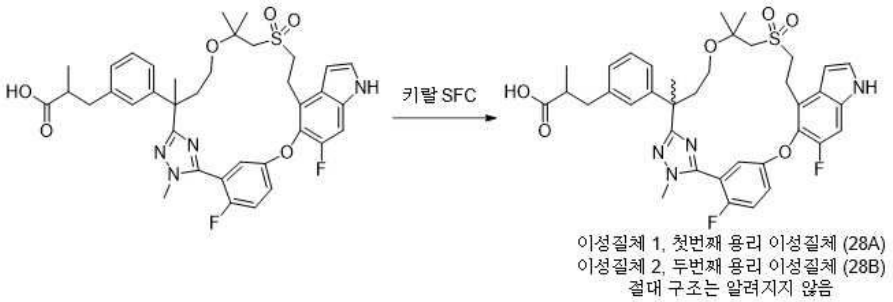


[2675]

[2676] *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산*

[2677] 단계 A: 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)를 에틸 3-(3-(4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 45-5)로 교환하여, **실시예 1**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - G)를 사용하여 표제 화합물(0.85 g, 1.2 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 2.03분(LC-MS 방법 008).

[2678] ***화합물 28A 및 28B:*** *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 이성질체 1 및 2*



[2679]

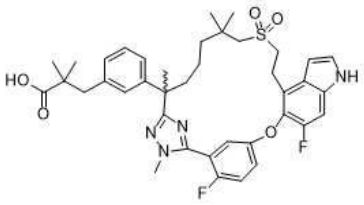
[2680] 단계 B: 단계 A의 라세믹 조질 생성물(850 mg, 1.2 mmol)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD; 샘플 용액: 메탄올(40 mL)에 850 mg 용해; 주입 부피: 0.8 mL; 용리액: 0.1% 트리플루오로아세트산 첨가물을 함유하는 75:25 이산화탄소/이소프로필 알코올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.5분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 1(**화합물 28A**)(302 mg, 수율36%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2(**화합물 28B**)(271 mg, 수율32%)로 지정하였다.

[2681] **화합물 28A:** ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.37(m, 2H), 7.35-7.34(m, 1H), 7.24(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.62(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.16-3.11(m, 3H), 2.94-2.87(m, 1H), 2.63-2.56(m, 2H), 2.36-2.29(m, 1H), 2.13-2.08(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.24(s, 3H),

1.05(dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H) ppm. MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.33분(LC-MS 방법 01). 키랄 HPLC: 100%.

[2682] **화합물 28B:** ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.38(m, 2H), 7.35-7.34(m, 1H), 7.24(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.10(m, 1H), 7.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.62(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.16-3.11(m, 3H), 2.94-2.86(m, 1H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.36-2.29(m, 1H), 2.13-2.08(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.05(dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H) ppm. MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.33분(LC-MS 방법 01). 키랄 HPLC: 100%.

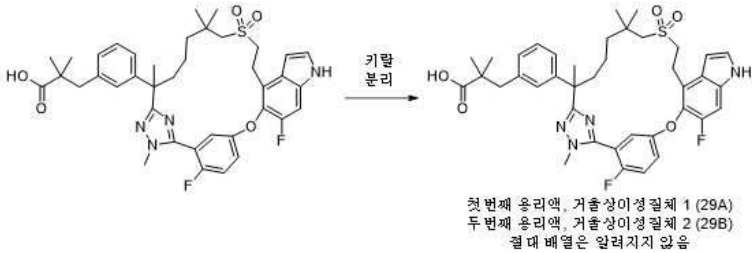
[2683] **실시예 29. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2,2-디메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

[2684] 

[2685] *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2,2-디메틸-프로판산*

[2686] 단계 A: 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)를 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 45-4, 1.8 g, 3.24 mmol)로 교환하여, **실시예 1**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - G)를 사용하여 표제 화합물(0.200 g, 0.28 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.95분(LC-MS 방법 008).

[2687] ***화합물 29A 및 29B**, 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2,2-디메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*

[2688] 

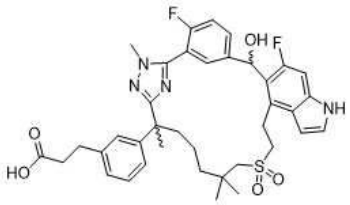
[2689] 단계 B: 단계 A의 라세믹 생성물(200 mg, 0.28 mmol)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm IG; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 200 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL; 이동상: 0.1% 트리플루오로아세트산 첨가물을 함유하는 75:25 이산화탄소/이소프로필 알코올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.2분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 1(**화합물 29A**)(40.8 mg, 수율20%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2(**화합물 29B**)(44.2 mg, 22%)로 지정하였다.

[2690] **화합물 29A**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.23(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.94(m, 3H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.42-3.35(m, 3H), 3.25-3.20(m, 1H), 2.99(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79(s, 2H), 2.15(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.64-1.57(m, 1H), 1.41-

1.30(m, 2H), 1.24-1.18(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.06(s, 6H) ppm. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.50분(LC-MS 방법 01). 키랄 HPLC: 100%.

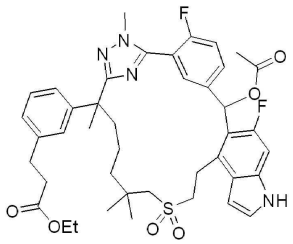
[2691] **화합물 29B**: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.23(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.94(m, 3H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.42-3.35(m, 3H), 3.25-3.20(m, 1H), 2.99(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79(s, 2H), 2.15(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.64-1.57(m, 1H), 1.41-1.30(m, 2H), 1.24-1.18(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.06(s, 6H) ppm. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.50분(LC-MS 방법 01). 키랄 HPLC: 100%.

[2692] **실시예 30. 부분입체이성질체 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2693]

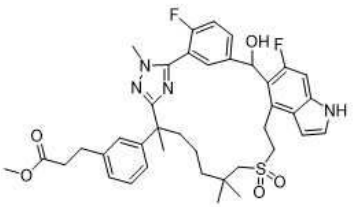
[2694] *에틸3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015, 23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2695]

[2696] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)를 (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(4-플루오로-3-(이미노(메틸티오)메틸)페닐)메틸 아세테이트 하이드로요오다이드(중간체 57, 1.55 g, 2.67 mmol)로 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D)를 사용하여 표제 화합물(1.3 g, 1.68 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 775 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.51분(LC-MS 방법 22).

[2697] *메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*

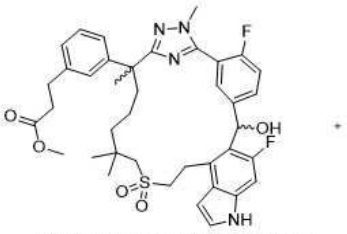


[2698]

[2699] 단계 B: 메탄올(20 mL) 중 단계 A 생성물(1.3 g, 1.68 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(0.464 g, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 1N HCl을 사용하여 pH ~4로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 무수

나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 4개 부분입체이성질체(표제 화합물)의 혼합물(1.1 g, 수율 91.2%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, RT: 1.41분(LC-MS 방법 22).

[2700] *메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



첫번째 용리액, 부분입체이성질체 1
두번째 용리액, 부분입체이성질체 2
상대 배열은 알려지지 않음

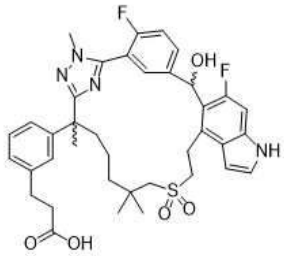
[2701]

[2702] 단계 C: 단계 B 생성물의 4개 부분입체이성질체 혼합물(0.60 g, 0.84 mmol)을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 다시 조심스럽게 정제하여 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(0.3 g, 수율 50%) 및 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(0.25 g, 수율 41.7%)을 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2703] 메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.45분(LC-MS 방법 22).

[2704] 메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.41분(LC-MS 방법 22).

[2705] *3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1(상대 배열은 알려지지 않음)*



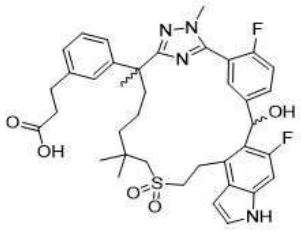
부분입체이성질체 1
상대 배열은 알려지지 않음

[2706]

[2707] 단계 D: 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 중 0.2 M 7.3 mL 중 단계 C 생성물의 부분입체이성질체 1(210 mg, 0.29 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 하이드로클로라이드를 사용하여 pH ~4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물(2 x 20 mL), 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음)(160 mg, 수율77%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.30분(LC-MS 방법 22).

[2708] *3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프*

로판산의 부분입체이성질체 2(절대 배열은 알려지지 않음)

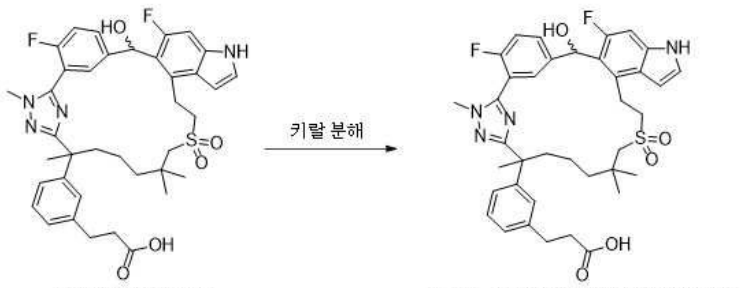


부분입체이성질체 2
상대 배열은 알려지지 않음

[2709]

[2710] 단계 E: 단계 D에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 C의 부분입체이성질체 2 생성물(0.22 g, 0.31 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물을 백색 고체(0.14 g, 86%)로 수득하였다. MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.27분(LC-MS 방법 22).

[2711] ***화합물 30A 및 30B*** *3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



부분입체이성질체 1
상대 배열은 알려지지 않음

첫번째 용리액, 거울상이성질체 1 (30A)
두번째 용리액, 거울상이성질체 2 (30B)
절대 및 상대 배열은
알려지지 않음

[2712]

[2713] 단계 F: 단계 D 생성물의 라세믹 부분입체이성질체 1(160 mg,0.23 mmol)을 Thar SFC-80(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다. 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD; 샘플 용액: 메탄올(28 mL)에 160 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 75:25 이산화탄소/이소프로필 알코올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.6분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 1, 불순한 생성물로 지정하였다. 이 불순한 거울상이성질체 1을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 추가 정제하여 순수한 거울상이성질체 1(절대 및 상대 배열은 알려지지 않음, 38.1 mg, 수율 23%)을 백색 고체로 수득하였다.

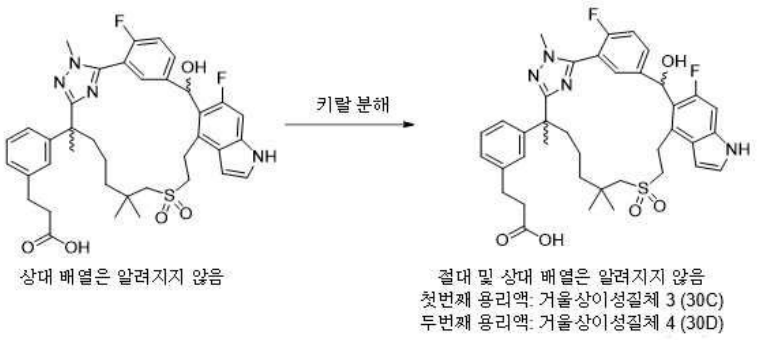
[2714] 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2, 불순한 생성물로 지정하였다. 이 불순한 거울상이성질체 2를 위와 동일한 조건을 사용하여 정제하여 순수한 거울상이성질체 2(절대 및 상대 배열은 알려지지 않음, 25.8 mg, 수율 16%)를 백색 고체로 수득하였다.

[2715] **화합물 30A**, 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.78분(LC-MS 방법 13). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.10(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.27-7.23(m, 2H), 7.23-7.17(m, 1H), 7.16(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.08- 7.03(m, 2H), 6.52(s, 1H), 6.45(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.60(t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.43(m, 1H),3.18-3.08(m, 2H), 3.04-2.95(m, 2H), 2.89(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.57-1.37(m, 3H), 1.32(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.09-1.01(m, 1H) ppm. ee%: 100%.

[2716] **화합물 30B**, 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노

나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 2: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.78분(LC-MS 방법 13). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.10(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.27-7.24(m, 2H), 7.23-7.15(m, 1H), 7.17(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.08- 7.03(m, 2H), 6.52(s, 1H), 6.45(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.61(t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.49-3.43(m, 1H), 3.18-3.08(m, 2H), 3.05-2.95(m, 2H), 2.89(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.58-1.39(m, 3H), 1.32(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.09-1.03(m, 1H) ppm. ee%: 96.58%.

[2717] ***화합물 30C 및 30D***: *3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 3 및 4*



[2718]

[2719] 단계 G: 단계 E 생성물의 라세믹 부분입체이성질체 2(140 mg,0.20 mmol)를 Thar SFC-80(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Whelk CHIRALCEL AD; 샘플 용액: 메탄올(15 mL)에 140 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 55:45 이산화탄소/이소프로필 알코올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 3, 불순한 생성물로 지정하였다. 불순한 거울상이성질체 3을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 추가 정제하여 순수한 거울상이성질체 3(절대 및 상대 배열은 알려지지 않음)(23 mg, 수율 16 %)을 백색 고체로 수득하였다.

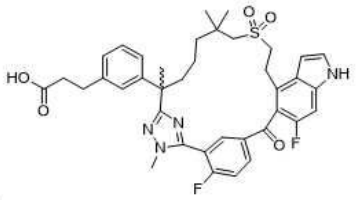
[2720] 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 4, 불순한 생성물로 지정하였다. 불순한 거울상이성질체 4를 위와 동일한 조건을 사용하여 정제하여 순수한 거울상이성질체 4(절대 및 상대 배열은 알려지지 않음, 27.9 mg, 수율 20%)를 백색 고체로 수득하였다.

[2721] **화합물 30C**, 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 3: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.75분(LC-MS 방법 13). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94(m, 1H), 7.50-7.38(m, 1H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.21(t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.13-7.03(m, 4H), 6.55(s, 1H), 6.51(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.52-3.41(m, 2H), 3.39-3.31(m, 1H), 3.12(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.98-2.92(m,1H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38- 2.32(m, 1H), 1.90- 1.81(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.72-1.65(m, 1H), 1.49-1.45(m, 2H), 1.35-1.28(m, 1H), 1.23(s, 3H), 1.21(s, 3H) ppm. ee%: 100%.

[2722] **화합물 30D**, 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 4: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.75분(LC-MS 방법 13). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94(m, 1H), 7.50-7.38(m, 1H), 7.27-7.23(m, 2H),7.20(t, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.16 -7.01(m, 4H), 6.55(s, 1H), 6.51(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(t, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.52-3.43(m, 2H), 3.40-3.36(m, 1H), 3.12(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.98-3.90(m, 1H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40- 2.31(m, 1H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.72- 1.65(m, 1H), 1.49-1.45(m, 2H), 1.35-1.28(s, 1H), 1.23(s, 3H), 1.21(s, 3H) ppm. ee%: 98.1%.

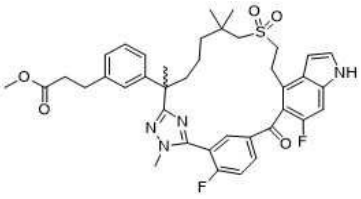
[2723] **실시예 31. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라**

자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2



[2724]

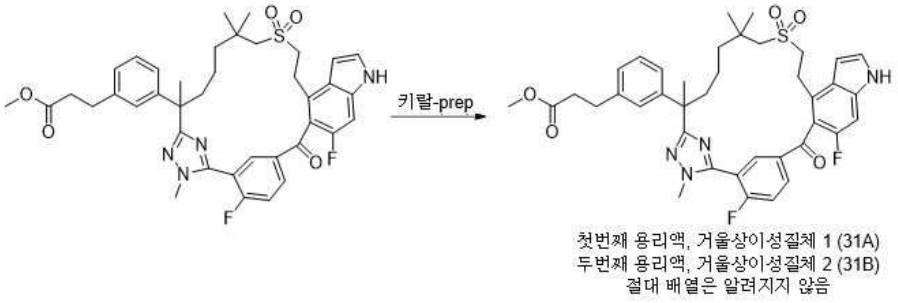
[2725] *메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[2726]

[2727] 단계 A: 디메틸 술폭사이드(6 mL) 중 메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트(실시예 30의 단계 B 생성물, 400 mg, 0.56 mmol)의 4개 부분입체이성질체 혼합물의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산(IBX)(0.467 g, 1.67 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 나트륨 비카르보네이트로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-5% 메탄올)로 정제하여 생성물 메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트(230 mg, 수율58%)를 고체로 수득하였다. MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.45분(LC-MS 방법 22).

[2728] ***화합물 31A 및 31B**: 메틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1 및 2*



[2729]

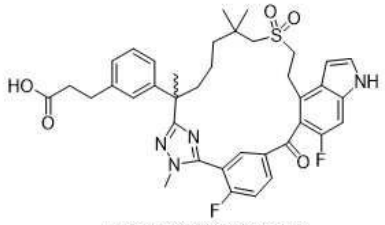
[2730] 단계 B: 단계 A 생성물(230 mg, 0.32 mmol)의 라세믹 혼합물을 Thar SFC-80(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm IC; 샘플 용액: 메탄올(15 mL)에 230 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 45:55 이산화탄소/메탄올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 7.3분. 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체로서 거울상이성질체 1(**화합물 31A**)(절대 배열은 알려지지 않음)(89 mg, 수율 39 %)로 지정하였다. 두번째 용리 이성질체를 고체로서 거울상이성질체 2(**화합물 31B**)(85 mg, 수율 37%)로 지정하였다.

[2731] **화합물 31A:** MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.46분(LC-MS 방법 22). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.27(m, 1H), 7.94-7.92(m, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.13(m, 2H), 7.07 - 6.96(m,

3H), 6.76-6.74(m, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.55(s, 3H), 3.51-3.46(m, 2H), 3.39-3.23(m, 2H), 2.97(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.67(m, 2H), 2.53(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.47(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.76(dt, *J* = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.50-1.42(m, 1H), 1.31-1.19(m, 1H), 1.09(m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.86(m, 1H) ppm. ee%: 100%.

[2732] **화합물 31B:** MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$. RT: 1.46분(LC-MS 방법 22). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.27(m, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.62-7.58(m, 1H),7.39(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.17-7.13(m, 2H), 7.06 - 6.97(m, 3H), 6.76-6.73(m, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.55(s, 3H), 3.51-3.46(m, 2H), 3.39-3.23(m, 2H), 2.97(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.69(m, 2H), 2.53(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.47(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16(dt, *J* =12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.76(dt, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.54-1.41(m, 1H), 1.26 - 1.19(m, 1H), 1.05-1.00(m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.86(m, 1H) ppm. ee%: 100%.

[2733] ***화합물 31C***: *3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1(절대 배열은 알려지지 않음)*



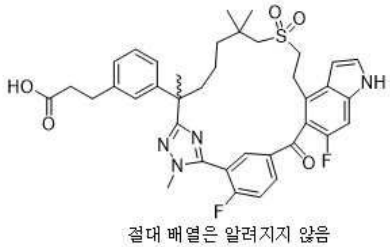
절대 배열은 알려지지 않음

[2734]

[2735] 단계 C: 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 중 0.2M, 2.27 mL) 용액 중 단계 B 화합물의 부분입체이성질체 1(65 mg, 0.09 mmol)의 교반된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 하이드로클로라이드를 사용하여 pH~4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(2 x 20 mL), 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(30.7 mg, 수율: 48%)을 고체로 수득하였다.

[2736] **화합물 31C:** MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.81분. (LC-MS 방법 13). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.26(m, 1H), 7.90-7.87(m, 1H),7.60(t, *J* =9.6 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 -7.12(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.75(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.50(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31 -3.22(m, 2H), 2.88(d, *J*= 13.6 Hz, 1H), 2.77(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.42(m, 3H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.79(dt, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.53- 1.39(m, 1H), 1.28- 1.18(m, 1H), 1.03-0.84(m, 8H) ppm. ee%: 98.1%.

[2737] ***화합물 31D:*** *3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2(절대 배열은 알려지지 않음)*



절대 배열은 알려지지 않음

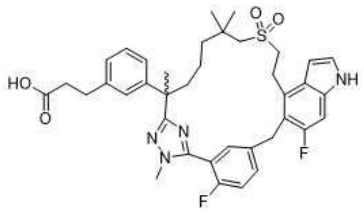
[2738]

[2739] 단계 D: 단계 C에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 2 생성물(56 mg, 0.08 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(26 mg 수율: 47%)을 고체로 수득하였다(절대 배열은 알려지지 않음).

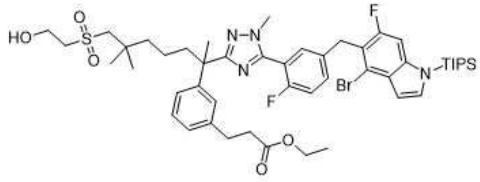
[2740] **화합물 31D:** MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.81분. (LC-MS 방법 13). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.26(m, 1H), 7.91-7.88(m, 1H), 7.60(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.12(m, 2H),

7.08(s, 1H), 7.02-6.97(m, 2H), 6.75(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.50(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31-3.15(m, 2H), 2.88(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.77(d, *J*= 13.6 Hz, 1H), 2.49-2.42(m, 3H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.79(dt, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.53-1.40(m, 1H), 1.26-1.18(m, 1H), 1.03-0.84(m, 8H) ppm. ee%: 98.1%.

[2741] **실시예 32. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

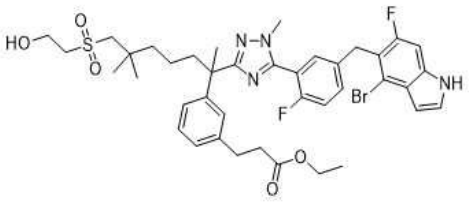
[2742] 

[2743] *에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

[2744] 

[2745] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)를 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 57-1, 1.64 g, 2.9 mmol)로 교환하고, 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트 (중간체 69)를 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-5)로 교환하여, **실시예 6**(단계 A)의 메틸 (2*R*)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트에 대해 기재된 반응 절차 순서를 사용하여 표제 화합물(1.1 g, 47%)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 969, 971 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.59분. (LC-MS 방법 09).

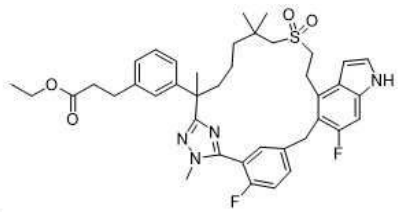
[2746] *에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

[2747] 

[2748] 단계 B: 테트라하이드로푸란 10 mL 중 에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(단계 A, 1.1 g, 1.13 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(12 mL, 12 mmol) 중 1M 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고, 물(50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 다시 추출하고, 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(0.7 g, 75%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 813, 815 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.03분. (LC-

MS 방법 09).

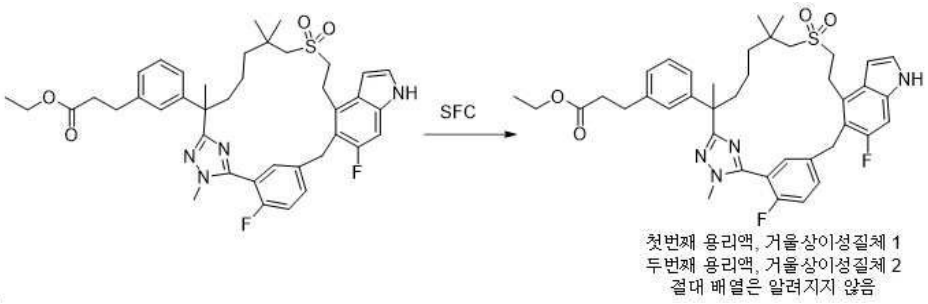
[2749] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[2750]

[2751] 단계 C: 메틸 (2*R*)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(단계 A, **실시예 6**)를 에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(위의 단계 B 생성물, 1 g, 1.17 mmol)로 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(0.45 g, 41%(전체 3 단계))을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI):717 *m/z* $[M+H]^+$. Rt 2.64분. (LC-MS 방법 010).

[2752] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1 및 2*



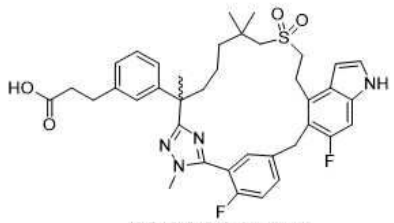
[2753]

[2754] 단계 D: 단계 C 생성물의 라세믹 혼합물(450 mg, 0.73 mmol)을 Thar SFC-150(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm IH; 샘플 용액: 메탄올(20 mL)에 450 mg 용해; 주입 부피: 1.5 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 65:35 이산화탄소/메탄올; 유속: 120 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.6분. 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체로서 거울상이성질체 1(절대 배열은 알려지지 않음)(140 mg, 31 %)로 지정하였다. 두번째 용리 이성질체를 고체로서 거울상이성질체 2(160 mg, 수율35%)로 지정하였다.

[2755] 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, Rt, 2.06분(LC-MS 방법 013), ee% = 100%.

[2756] 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, Rt, 2.06분(LC-MS 방법 013), ee% = 97.8%.

[2757] ***화합물 32A**, 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1*



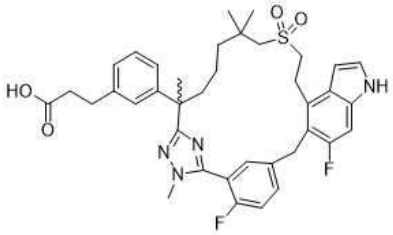
거울상이성질체 1 (32A)
상대 배열은 알려지지 않음

[2758]

[2759] 단계 E: 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 중 0.2 M, 2.27 mL) 중 단계 D 화합물의 거울상이성질체 1(140 mg, 0.19 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 하이드로클로라이드를 사용하여 pH ~4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(2 x 20 mL), 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 82%)을 고체로 수득하였다.

[2760] **화합물 32A:** MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 1.87분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.61(dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.15-7.05(m, 3H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.96-6.90(m, 2H), 6.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.12(d, *J*=15.2Hz, 1H), 4.22(d, *J* = 14.4Hz, 1H), 3.73(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.36-3.28(m, 2H), 3.08-2.99(m, 4H), 2.75(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.80(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.61(s, 3H), 1.55-1.46(m, 1H), 1.43-1.38(m, 2H), 1.15-1.02(m, 7H) ppm. ee%= 98.9%.

[2761] ***화합물 32B***, *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2*



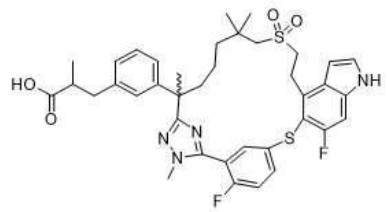
거울상이성질체 2 (32B)
상대 배열은 알려지지 않음

[2762]

[2763] 단계 F: 단계 E에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 D의 부분입체이성질체 2 생성물(160 mg, 0.22 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물(143 mg, 92%)을 고체로 수득하였다. (절대 배열은 알려지지 않음).

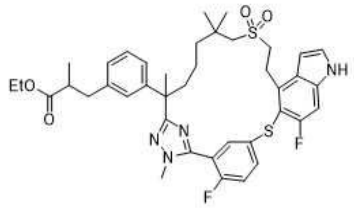
[2764] **화합물 32B:** MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 1.87분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.61(dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.15 - 7.09(m, 2H), 7.08(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.95-6.90(m, 2H), 6.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H),), 4.12(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.22(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.73(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.37-3.29(m, 2H), 3.06-2.98(m, 4H), 2.75(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.80(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.61(s, 3H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.43-1.38 m, 2H), 1.11-1.04(m, 7H) ppm. ee% = 100%.

[2765] **실시예 33. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[2766]

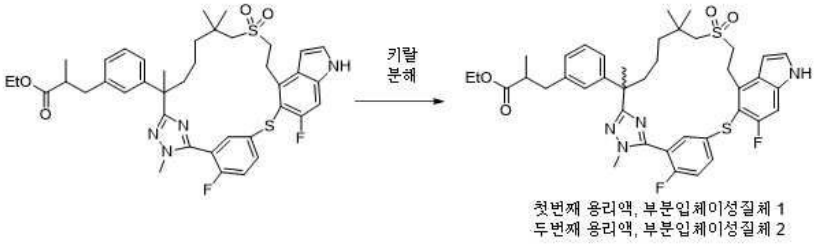
[2767] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[2768]

[2769] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)를 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76, 3.2 g, 5.91mmol)로 교환하고, 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)를 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-6, 3.4 g, 6.82 mmol)로 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A-D)를 사용하여 표제 화합물(1.47 g, 36% 전체 4 단계)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 2.11분(LC-MS 방법 013).

[2770] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



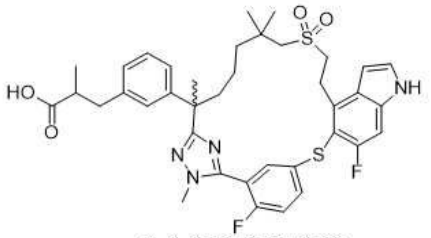
[2771]

[2772] 단계 B: 단계 A 생성물(300 mg)의 라세믹 혼합물을 Thar SFC-150(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm IG; 샘플 용액: 메탄올(35 mL)에 300 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 70:30 이산화탄소/이소프로판올; 유속: 120 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.2분. 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체로서 부분입체이성질체 1(절대 배열은 알려지지 않음)(70 mg, 23 %)로 지정하였다. 두번째 용리 이성질체를 고체로서 부분입체이성질체 2(93 mg, 수율31%)로 지정하였다.

[2773] 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 2.11분(LC-MS 방법 013). ee% = 100%.

[2774] 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 2.11분(LC-MS 방법 013). ee% = 99%.

[2775] ***화합물 33A:*** *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*



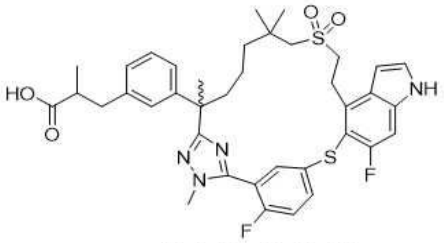
절대 배열은 알려지지 않음

[2776]

[2777] 단계 E: 단계 B 생성물의 부분입체이성질체 1(70 mg, 93.6 μmol)을 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란/메탄올/물= 3:1:1 중 0.2 M)(10 mL)로 실온에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 1 N 수소 클로라이드를 사용하여 pH ~4로 산성화하고, 물(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 생성물(절대 배열은 알려지지 않음, 59.7 mg, 89%)을 고체로 수득하였다.

[2778] **화합물 33A:** MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$. Rt 1.93분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.78(m, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.20-7.13(m, 2H), 7.08-7.07(m, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.01-2.90(m, 3H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.32-2.24(m, 1H), 1.92-1.86(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.63-1.42(m, 4H), 1.19(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.08(dd, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100%

[2779] ***화합물 33B*** *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*



절대 배열은 알려지지 않음

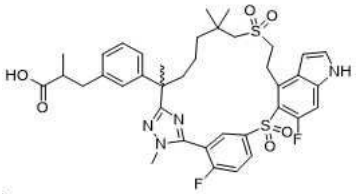
[2780]

[2781] 단계 F: 단계 C에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 B의 부분입체이성질체 2 생성물(93 mg, 0.12 mmol)을 가수분해하여 표제 생성물(80.5 mg, 90%)을 고체로 수득하였다(절대 배열은 알려지지 않음).

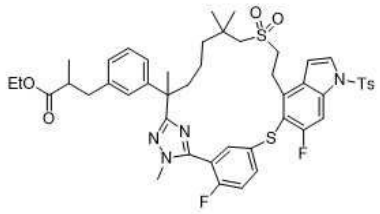
[2782] **화합물 33B:** MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, Rt 1.93분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.79(m, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.21-7.15(m, 2H), 7.08-7.07(m, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.80(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.29-3.22(m, 2H), 3.01-2.93(m, 3H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.28-2.24(m, 1H), 1.92-1.86(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.64-1.42(m, 4H), 1.19(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.08(dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 3H) ppm.

[2783] 키랄 HPLC: 100%.

[2784] **실시예 34. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12람다6,24람다6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**

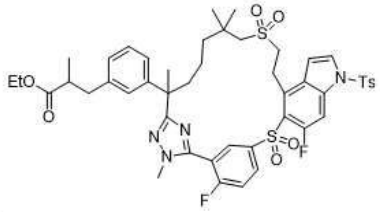
[2785] 

[2786] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[2787] 

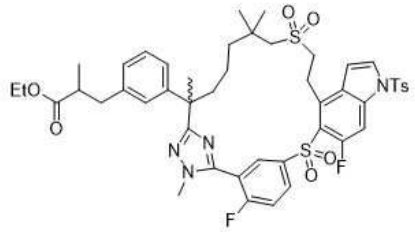
[2788] 단계 A: 아세토니트릴(10 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 33**의 단계 A 생성물, 400 mg, 535 μmol)의 교반된 용액에 1-[(4-메틸페닐)술포닐]-1H-이미다졸(143 mg, 642 μmol) 및 DBU(48 μL, 321 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(3 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 생성물(410 mg, 수율85%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 903 *m/z* $[M+H]^+$, Rt: 2.30분(LC-MS 방법 013).

[2789] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[2790] 

[2791] 단계 B: 디클로로메탄(20 mL) 중 단계 A 생성물(410 mg, 455 μmol)의 교반된 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(235 mg, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(360 mg, 수율85%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$, Rt: 2.32분(LC-MS 방법 011).

[2792] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



첫번째 용리액, 부분입체이성질체 1
두번째 용리액, 부분입체이성질체 2
상대 배열은 알려지지 않음

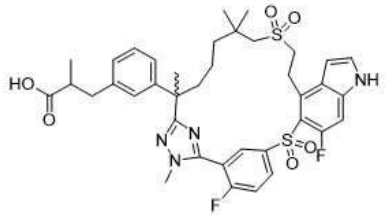
[2793]

[2794] 단계 C: 단계 B 생성물의 라세믹 혼합물(410 mg)을 Thar SFC-80(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm AD; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 410 mg 용해; 주입 부피: 0.6 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 65:35 이산화탄소/이소프로판올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.6분. 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체로서 부분입체이성질체 1(절대 배열은 알려지지 않음)(140 mg, 34%)로 지정하였다. 두번째 용리 이성질체를 고체로서 부분입체이성질체 2, (140 mg, 수율34%)로 지정하였다.

[2795] 에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$, 2.19분, (LC-MS 방법 013). ee% = 100%.

[2796] 에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12람다6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 935 *m/z* $[M+H]^+$. 2.19분, (LC-MS 방법 013), ee%, 99%.

[2797] ***화합물 34A:*** *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12람다6,24람다6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*



절대 배열은 알려지지 않음

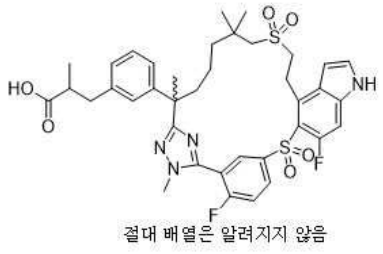
[2798]

[2799] 단계 D: 테트라하이드로푸란(12 mL) 중 단계 C 생성물의 분리된 부분입체이성질체 1(절대 배열은 알려지지 않음, 140 mg, 150 μmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(물 중 1M)(6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 1 N 수소 클로라이드를 사용하여 pH ~4로 산성화하고 물(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(절대 배열은 알려지지 않음, 56.5 mg, 수율50%)을 고체로 수득하였다.

[2800] **화합물 34A:** MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, Rt: 1.84분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.36(m, 1H), 8.33(dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10(bs, 1H), 7.03-7.00(m, 2H), 6.74(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94-3.78(m, 2H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.61-3.41(m, 2H), 3.19(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.02-2.91(m, 1H), 2.64-2.58(m, 2H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.90(t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.74(s, 3H), 1.65-1.40(m, 4H), 1.30(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.08(d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H), 1.07(d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H) ppm.

(2개 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)

[2801] ***화합물 34B*** *3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12람다6,24람다6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*

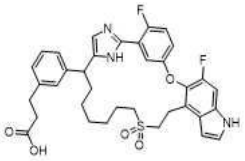


[2802] 절대 배열은 알려지지 않음

[2803] 단계 E: 단계 D에 기재된 것과 동일한 절차를 사용하여, 단계 C 생성물의 분리된 부분입체이성질체 2(140 mg, 0.15 mmol)를 가수분해하고 탈보호하여 표제 화합물(48.8 mg, 43%)을 고체로 수득하였다(절대 배열은 알려지지 않음).

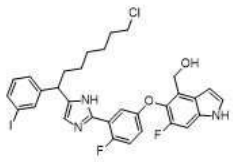
[2804] **화합물 34B:** MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, Rt: 1.84분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.36(m, 1H), 8.33(dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.03-7.00(m, 2H), 6.74(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94-3.78(m, 2H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.61-3.41(m, 2H), 3.19(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.02-2.91(m, 1H), 2.64-2.58(m, 2H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.94-1.85(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.65-1.40(m, 4H), 1.30(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.08(d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H), 1.07(d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H) ppm. (2개 부분입체이성질체의 1:1 혼합물).

[2805] **실시예 35. 3-[3-(23,29-디플루오로-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2806]

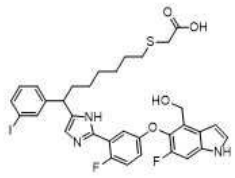
[2807] *(5-(3-(5-(7-클로로-1-(3-요오도페닐)헵틸)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄올*



[2808]

[2809] 단계 A: 단계 A에서 8-브로모-6-(3-요오도페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸 아세테이트(중간체 17)와 1-브로모-9-클로로-3-(3-요오도페닐)노난-2-온(중간체 17-2, 1.4 g, 2.93 mmol)을 교환하고 에틸 2-(((5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(중간체 18)와 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드(중간체 10-4, 1.12 g, 3.51 mmol)를 대체하여, 표제 화합물(950 mg, 35%, 황색 고체)을 **실시예 21,** 단계 A에 대해 기재된 바와 같은 절차에 따라 제조하였다. MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$.

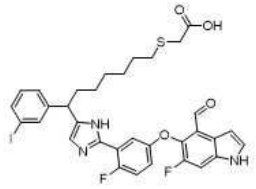
[2810] *2-((7-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-(3-요오도페닐)헵틸)티오)아세트산*



[2811]

[2812] 단계 B: 메탄올(2 mL) 중 2-메르캅토아세트산(195 mg, 2.12 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 메탄올(2 mL) 중 칼륨 하이드록사이드(274 mg, 4.89 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 메탄올(6 mL) 중 단계 A 생성물(1.1 g, 1.63 mmol)의 용액으로 0℃에서 처리하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(80 mL)에 용해시키고, 1 N 염산으로 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(920 mg, 77%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 754 *m/z* $[M+Na]^+$.

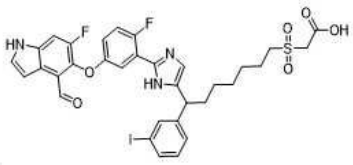
[2813] *2-((7-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-(3-요오도페닐)헵틸)티오)아세트산*



[2814]

[2815] 단계 C: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 단계 B 생성물(910 mg, 1.24 mmol)의 교반된 용액에 망간 디옥사이드(1.08 g, 12.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(625 mg, 70%)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$.

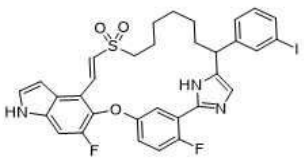
[2816] *2-((7-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-(3-요오도페닐)헵틸)술포닐)아세트산*



[2817]

[2818] 단계 D: 메탄올(10 mL) 중 단계 C 생성물(760 mg, 1.04 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(물 중 30%) 7 mL 중 700 mg 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 *포화 나트륨 술파이트*, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(310 mg, 39%)을 옅은 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$.

[2819] *(14E)-23,29-디플루오로-6-(3-요오도페닐)-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-데카엔 13,13-디옥사이드*



[2820]

[2821] 단계 E: 톨루엔(100 mL) 중 피페리딘(5 mL) 및 아세트산(0.5 mL)의 교반된 용액에 단계 D 생성물(220 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(석

유 에테르/디클로로메탄/ 에틸 아세테이트 = 3/2/2로 용리)로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 10%)을 옅은 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$.

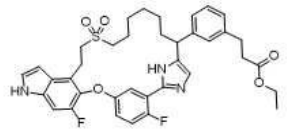
[2822] *에틸 (E)-3-[3-[(14E)-23,29-디플루오로-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-데카엔-6-일]페닐]프로프-2-에노에이트*



[2823]

[2824] 단계 F: N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 단계 E 생성물(20 mg, 0.03 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 아크릴레이트(6 mg, 0.06 mmol), 팔라듐 아세테이트(1 mg, 0.004 mmol), 트리-오르토-톨루엔-포스핀(4 mg, 0.01 mmol) 및 트리에틸아민(9 mg, 0.09 mmol)을 밀봉된 튜브에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 용액을 물(4 x 20 mL), 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(석유 에테르/디클로로메탄/ 에틸 아세테이트 = 3/2/2로 용리)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 78%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 672 *m/z* $[M+H]^+$.

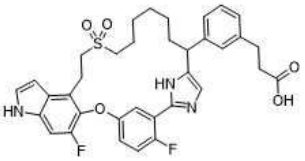
[2825] *에틸 3-[3-(23,29-디플루오로-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[2826]

[2827] 단계 G: 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 단계 F 생성물(15 mg, 0.02 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 10% 팔라듐(15 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 밤새 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(석유 에테르/디클로로메탄/에틸 아세테이트 = 3/2/2)로 정제하여 표제 화합물(6 mg, 40%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$.

[2828] *화합물 35: 3-[3-(23,29-디플루오로-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산*

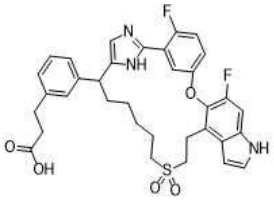


[2829]

[2830] 단계 H: 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 단계 G 생성물(6 mg, 0.009 mmol)의 교반된 용액에 물(0.9 mL) 중 리튬 하이드록사이드(1 mg, 0.04 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(1 mL)에 재용해시키고, 1 N 염산을 사용하여 pH~3으로 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고 건조시켜 표제 화합물(2.8 mg, 47%)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.56(m, 1H), 7.36(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.15(m, 5H), 7.10-6.87(m, 3H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.04-3.97(m, 1H), 3.32-3.25(m, 2H), 2.97(dd, *J* = 10.0 Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.89(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.07(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.51 - 1.20(m, 8H) ppm. MS(ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$.

[2831] **실시예 36. 3-[3-(22,28-디플루오로-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로**

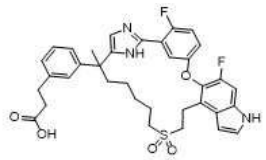
[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산



[2832]

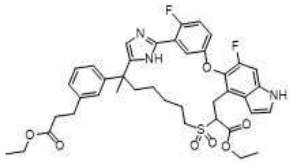
[2833] 단계 A에서 1-브로모-9-클로로-3-(3-요오도페닐)노난-2-온(중간체 17-2)과 1-브로모-8-클로로-3-(3-요오도페닐)옥탄-2-온(중간체 17-3, 1.0 g, 2.27 mmol)을 교환하여, 실시예 35에 대해 기재된 반응 순서(단계 A 내지 단계 H)를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(16 mg)로 제조하였다. MS(ESI): 634 *m/z* $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ7.55(dd, *J* = 6.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.19-6.99(m, 5H), 6.81(s, 1H), 6.65(dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.90(dd, *J* = 11.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.54-3.34(m, 3H), 2.94-2.75(m, 4H), 2.54(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.01(m, 1H), 1.84-1.61(m, 3H), 1.55-1.43(m, 1H), 1.39-1.33(m, 4H) ppm.

[2834] **실시예 37. 3-[3-(22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2835]

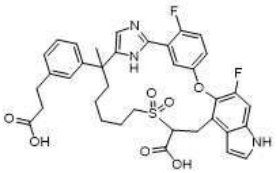
[2836] *에틸 6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실레이트*



[2837]

[2838] 단계 A: **실시예 35**의 단계 A에서 1-브로모-9-클로로-3-(3-요오도페닐)노난-2-온(중간체 17-2)과 1-브로모-8-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸-옥탄-2-온(중간체 17-4, 2.4 g, 4.72 mmol)을 대체하고, **실시예 35**의 단계 B에서 2-메르캅토아세트산 및 메탄올/나트륨 메톡사이드와 에틸 2-메르캅토아세테이트(132 mg, 1.1 mmol) 및 에탄올(20 mL)/나트륨 에톡사이드(172 mg, 2.5 mmol)를 대체하여, 실시예 35에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 단계 G)에 따라 표제 화합물을 황색 오일(65 mg)로 제조하였다. MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 012).

[2839] *6-[3-(2-카르복시에틸)페닐]-22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-13-카르복실산*

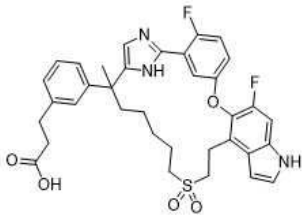


[2840]

[2841] 단계 B: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 생성물(65 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(15.5 mg, 2 mL 물 중)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M 염산을 사용하여 pH ~4로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로

세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(60 mg, 89%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분(LC-MS 방법 012).

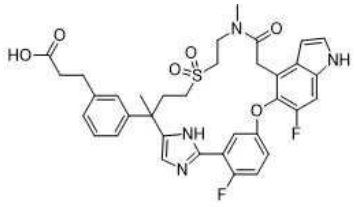
[2842] *3-[3-(22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2843]

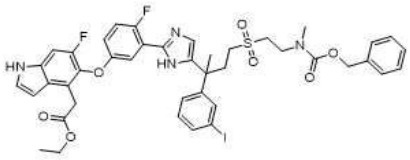
[2844] 단계 C: 디메틸 술폭사이드(5 mL) 중 단계 H 생성물(60 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 리튬 클로라이드(8.3 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 40시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 용액을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(17.2 mg, 40%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 648 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 012).

[2845] **실시예 38. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,12-디메틸-9,9,13-트리옥소-24-옥사-9λ6-티아-3,12,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2846]

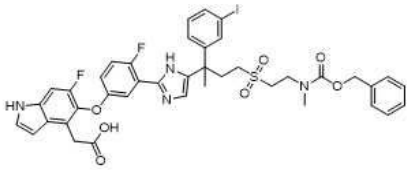
[2847] *에틸 2-(5-(3-(5-(4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)부탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아세테이트*



[2848]

[2849] 단계 A: 단계 A에서 8-브로모-6-(3-요오도페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸 아세테이트(중간체 17)와 벤질(2-((5-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸-4-옥소펜틸)술포닐)에틸)(메틸)카르바메이트(중간체 17-5, 0.86 g, 1.455 mmol)를 교환하고, 에틸 2-(((5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸)술포닐)아세테이트(중간체 18)와 에틸 2-(5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아세테이트(중간체 78, 0.65 g, 1.746 mmol)를 교환하여, 표제 화합물(1.0 g, 75%, 옅은 황색 오일)을 실시예 21, 단계 A에 대해 기재된 절차에 따라 제조하였다. MS(ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$.

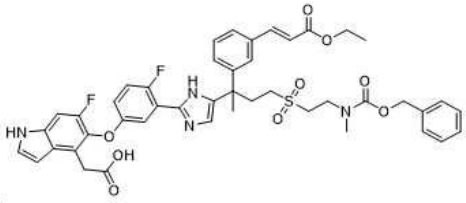
[2850] *2-(5-(3-(5-(4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)부탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아세트산*



[2851]

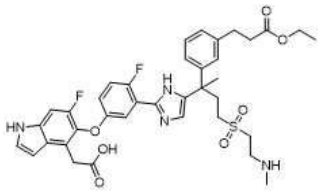
[2852] 단계 B: 테트라하이드로푸란/물/ 메탄올(9/3/1, 13 mL) 중 단계 A 생성물(1.0 g, 1.21 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.254 g, 6.04 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 1 N 염산을 사용하여 pH ~ 3-4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물(0.967 g, 90 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 883 *m/z* $[M+H]^+$.

[2853] *(E)-2-(5-(3-(5-(4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)부탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아세트산*

[2854] 

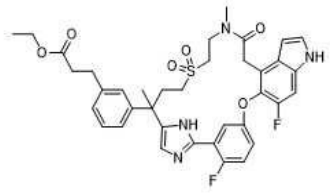
[2855] 단계 C: N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 단계 B 생성물(0.328 g, 0.057 mmol)의 교반된 용액에 트리(o-톨릴)포스핀(0.0083 g, 0.2 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(0.0226 g, 0.1 mmol), 트리에틸아민(0.293 mL, 5 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 질소로 씻어낸 후, 에틸 아크릴레이트(0.074 g, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로파 하에 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 25 mL)과 합한 분리된 유기 층을 포화 리튬 클로라이드(3 x 15 mL), 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 표제 화합물(0.394 g, 81 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 855 *m/z* $[M+H]^+$.

[2856] *2-(5-(3-(5-(2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-4-((2-(메틸아미노)에틸)술포닐)부탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아세트산*

[2857] 

[2858] 단계 D: 에틸 아세테이트(4 mL) 중 단계 C 생성물(0.198 g, 0.232 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(5%, 0.257 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 수소 하에 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(0.164 g, 98 %)을 수득하였다. MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$.

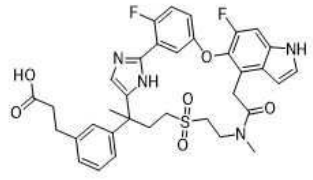
[2859] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6,12-디메틸-9,9,13-트리옥소-24-옥사-9λ6-티아-3,12,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*

[2860] 

[2861] 단계 E: 테트라하이드로푸란/N,N-디메틸포름아미드(21 mL/7 mL) 중 단계 D 생성물(0.164 g, 0.227 mmol)의 교반된 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0117 g, 0.061 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(0.0082 g, 0.061 g)을 첨가하였다. 그런 다음 현탁액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(50 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 리튬 클로라이드 수용액(30 mL), 나트륨 비카르보네이트 용액(30 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(에틸 아세테이트/디클로로메탄 = 2/1)로 정제하여 표제 화합물

(0.076 g, 48%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$.

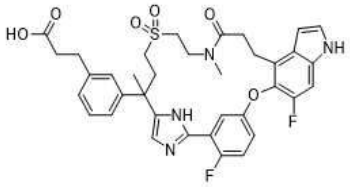
[2862] *화합물 38: 3-[3-(22,28-디플루오로-6,12-디메틸-9,9,13-트리옥소-24-옥사-9λ6-티아-3,12,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2863]

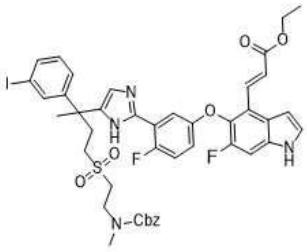
[2864] 단계 F: 테트라하이드로푸란/메탄올(1:1, 6 mL) 중 단계 E 생성물(0.076 g, 0.108 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(물 중 1 M, 2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 희석하고 1N 염산을 사용하여 pH ~4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(에틸 아세테이트/디클로로메탄=2/1)로 정제하여 표제 화합물(0.057 g, 78 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.63분(LC-MS 방법 011).

[2865] **실시예 39. 3-[3-(23,29-디플루오로-6,12-디메틸-9,9,13-트리옥소-25-옥사-9λ6-티아-3,12,20,31-테트라자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2866]

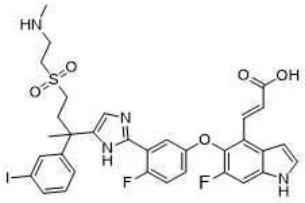
[2867] *에틸 (E)-3-(5-(3-(5-(4-((2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에틸)술포닐)-2-(3-요오도페닐)부탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아크릴레이트*



[2868]

[2869] 단계 A, N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 벤질 (2-((5-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸-4-옥소펜틸)술포닐)에틸)(메틸)카르바메이트(중간체 17-5, 1.1 g, 1.862 mmol) 및 에틸 (*E*)-3-(5-(3-카르밤이미도일-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)아크릴레이트(중간체 80B, 733 mg, 2.047 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 비카르보네이트(815 mg, 9.702 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 질소 하에 교반한 다음, 물(30 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 55%)을 수득하였다. MS(ESI): 923 *m/z* $[M+H]^+$.

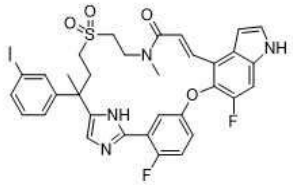
[2870] *(E)-3-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(5-(2-(3-요오도페닐)-4-((2-(메틸아미노)에틸)술포닐)부탄-2-일)-1H-이미다졸-2-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)아크릴산*



[2871]

[2872] 단계 B: 테트라하이드로푸란/메탄올(4/1, 20 mL) 중 단계 A 생성물(1.1 g, 1.192 mmol)의 교반된 용액에 20 M 나트륨 하이드록사이드(1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 질소 하에 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 농축 염산을 사용하여 pH ~ 2로 산성화하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(아세토니트릴/물 = 0 내지 20%)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 11%)을 수득하였다. MS(ESI): 761 *m/z* $[M+H]^+$.

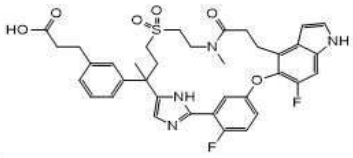
[2873] *(14E)-23,29-디플루오로-6-(3-요오도페닐)-6,12-디메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9λ6-티아-3,12,20,31-테트라자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-데카엔-13-온*



[2874]

[2875] 단계 C: 테트라하이드로푸란/N,N-디메틸포름아미드(3/1, 5 mL) 중 단계 B 생성물(100 mg, 0.132 mmol)의 교반된 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(76 mg, 0.395 mmol) 및 1-하이드록시벤질트리아졸(53 mg, 0.395 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 플래시 크로마토그래프(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물(34 mg, 34%)을 수득하였다. MS(ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 1.85분(LC-MS 방법 015).

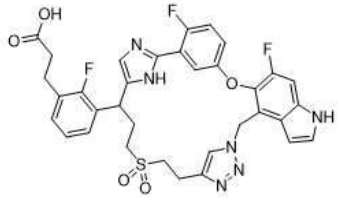
[2876] *화합물 39: 3-[3-(23,29-디플루오로-6,12-디메틸-9,9,13-트리옥소-25-옥사-9λ6-티아-3,12,20,31-테트라자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2877]

[2878] 단계 D: (14E)-23,29-디플루오로-6-(3-요오도페닐)-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-데카엔 13,13-디옥사이드(실시예 35의 단계 E 생성물)와 이 실시예의 단계 C 생성물(34 mg, 0.046 mmol)를 교환하여, 실시예 35에 대해 기재된 반응 순서(단계 F에서 단계 H까지)를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(2.1 mg)로 제조하였다. MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.64분(LC-MS 방법 016).

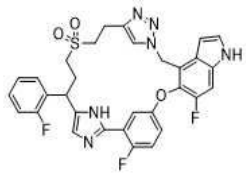
[2879] **실시예 40. 3-[3-(24,30-디플루오로-9,9-디옥소-26-옥사-9λ6-티아-3,13,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)-2-플루오로-페닐]프로판산**



및

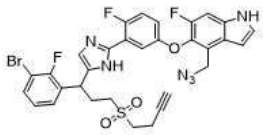
[2880]

[2881] **실시예 41. 24,30-디플루오로-6-(2-플루오로페닐)-26-옥사-9λ6-티아-3,13,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔 9,9-디옥사이드**



[2882]

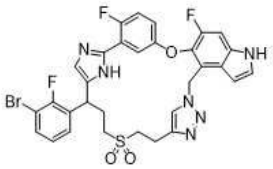
[2883] *4-(아지도메틸)-5-(3-(5-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-3-(부트-3-인-1-일술포닐)프로필)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌*



[2884]

[2885] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모-2-플루오로페닐)-5-(부트-3-인-1-일술포닐)펜탄-2-온(중간체 17-6, 100 mg, 0.22 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 5-((4-(아지도메틸)-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미다미드(중간체 10-5, 75.4 mg, 0.22 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(18.5 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(77 mg, 50%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 697, 699 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 017).

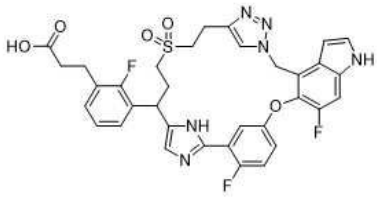
[2886] *6-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-24,30-디플루오로-26-옥사-9람다6-티아- 3,13,14,15,21,33 -헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔 9,9-디옥사이드*



[2887]

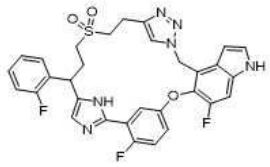
[2888] 단계 B: 디클로로메탄(30 mL) 중 단계 A 생성물(330 mg, 0.47 mmol)의 교반된 용액에 테트라키스(아세토니트릴)구리 (I) 테트라플루오로보레이트(15 mg, 0.047 mmol) 및 N,N,N-트리스[(1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]아민(25 mg, 0.047 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0-5%의 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 42%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 697, 699 *m/z* $[M+H]^+$.

[2889] *화합물 40: 3-[3-(24,30-디플루오로-9,9-디옥소-26-옥사-9람다6-티아- 3,13,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)-2-플루오로-페닐]프로판산*



[2890]

[2891] *화합물 41: 24,30-디플루오로-6-(2-플루오로페닐)-26-옥사-9람다6-티아- 3,13,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-트리트리아콘타-1(31),2,4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔 9,9-디옥사이드*



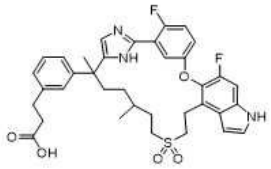
[2892]

[2893] 단계 C: (14*E*)-23,29-디플루오로-6-(3-요오도페닐)-25-옥사-13λ6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-데카엔 13,13-디옥사이드(실시예 35의 단계 E 생성물)와 이 실시예의 단계 B 생성물(77 mg, 0.11 mmol) mmol)을 교환하여, 실시예 35에 대해 기재된 반응 순서(단계 F에서 단계 H까지)를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로 제조하였다. 혼합물을 Prep-HPLC(첨가물: 암모늄 비카르보네이트)로 추가 분리하여 첫번째 용리액을 40(21 mg)으로 수득하고 두번째 용리액을 41(3.2 mg)로 수득하였으며, 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2894] 화합물 40 MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분(LC-MS 방법 007). ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.68(s, 1H), 7.45(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.22-7.13(m, 4H), 7.08(s, 1H), 6.98(t, *J* =7.6 Hz, 1H), 6.93-6.88(m, 1H), 6.71(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.99-5.80(m, 2H) , 4.41-4.37(m, 1H), 3.41-3.37(m, 1H), 3.19-3.12(m, 2 H), 2.98-2.92(m, 3 H), 2.84-2.67(m, 2H), 2.60-2.47(m, 3H), 2.40-2.29(m, 1H) ppm.

[2895] 화합물 41: MS(ESI): 619 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.74분(LC-MS 방법 007). ^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.69(s, 1H), 7.44(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.31-7.03(m, 7H), 6.96(q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71(d, *J* = 2.8Hz, 1H), 6.01-5.79(m, 2H), 4.41-4.37(m, 1H), 3.38-3.37(m, 1H), 3.23-3.12(m, 2H), 2.98-2.96(m, 1H), 2.82-2.72(m, 2H), 2.55-2.50(m, 1H), 2.36-2.33(m, 1H) ppm.

[2896] **실시예 42. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,9-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

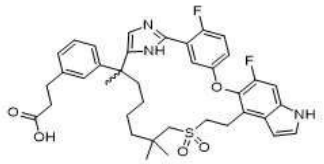


[2897]

[2898] 단계 A에서 1-브로모-8-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸-옥탄-2-온(중간체 17-4, 2.4 g, 4.72 mmol)과 에틸 2-((8-클로로-6-(3-요오도페닐)-3,6-디메틸-7-옥소옥틸)술포닐)아세테이트(중간체 17-7, 780 mg, 1.4 mmol)를 교환하여, 실시예 37에 대해 기재된 반응 순서(단계 A 내지 단계 C)를 사용하여 표제 화합물(30 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 018). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.40(m, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 7.23-7.11(m, 2H), 7.10-7.06(m, 3H), 7.00-6.94(m, 2H), 6.60(dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.42(m, 1H), 3.42 - 3.35(m, 1H), 2.89 - 2.75(m, 3H), 2.65-2.62(m, 1H), 2.53 - 2.44(m, 2H), 2.21-2.18(m, 1H), 2.08 - 1.84(m, 2H), 1.72-1.62(m, 1H), 1.52(d, *J* = 12.8 Hz, 4H), 1.33-1.31(m, 3H), 0.83(d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.75(d, *J* = 6.8 Hz, 2H) ppm.

[2899] **실시예 43. 3-[3-(23,29-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-3,20,31-트리아자펜**

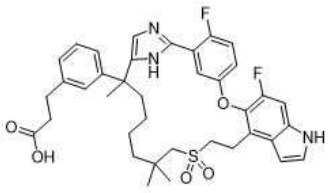
타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1(화합물 43A) 및 2(화합물 43B)



[2900]

[2901] *3-[3-(23,29-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-3,20,31-*

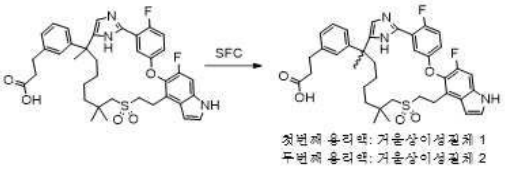
[2902] *트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2903]

[2904] 단계 A: 1-브로모-8-클로로-3-(3-요오도페닐)-3-메틸-옥탄-2-온(중간체 17-4)과 메틸 3-(3-(1-브로모-9-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,8,8-트리메틸-2-옥소노난-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 17-8, 2.9 g, 5.16 mmol)를 교환하여, 실시예 37에 대해 기재된 반응 순서(단계 A 내지 단계 C)를 사용하여 표제 화합물(306 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.79분(LC-MS 방법 012).

[2905] *3-[3-(23,29-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-3,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



[2906]

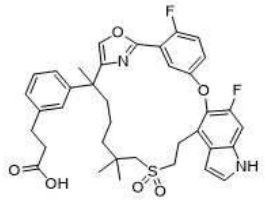
[2907] 단계 B: 단계 A 생성물(306 mg, 0.44 mmol)의 라세믹 혼합물을 SFC-80 기기(Thar, Waters)를 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다; 컬럼: SSWHELK 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 30/70; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.8분; 샘플 용액: 200 ml 메탄올에 5.3 g 용해; 주입 부피: 1 mL. 화합물 43A로 지정된 첫번째 용리 이성질체를 백색 고체(99.9 mg, 33%)로 수득하였고; 화합물 43B로 지정된 두번째 용리 이성질체를 또한 백색 고체(84.5 mg, 28%)로 수득하였다.

[2908] 화합물 43A: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18(ddd, *J* = 35.1, 16.1, 11.3 Hz, 6H), 7.04(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.55(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.37(m, 1H), 3.21 - 3.10(m, 3H), 3.02(s, 2H), 2.89(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39(d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22(s, 1H), 1.58(s, 3H), 1.50(s, 2H), 1.26(d, *J* = 62.2 Hz, 3H), 1.14(d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 0.95(s, 1H). MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.79분(LC-MS 방법 012) ppm.

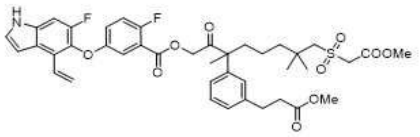
[2909] 화합물 43B: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18(ddd, *J* = 35.1, 16.1, 11.3 Hz, 6H), 7.04(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.55(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.37(m, 1H), 3.21 - 3.10(m, 3H), 3.02(s, 2H), 2.89(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.57(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.39(d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.22(s, 1H), 1.58(s, 3H), 1.50(s, 2H), 1.26(d, *J* = 62.2 Hz, 3H), 1.14(d, *J* = 8.7 Hz, 6H), 0.95(s,

1H) ppm. 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.79분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 012) ppm.

[2910] **실시예 44. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3,24-디옥사-12람다6-티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

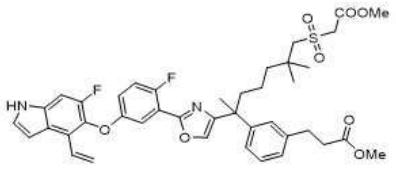
[2911] 

[2912] *8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조에이트*

[2913] 

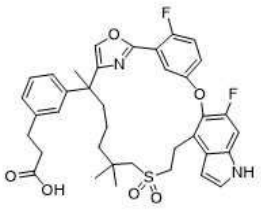
[2914] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 메틸 3-(3-(1-브로모-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 8-3, 1.8 g, 3.29 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조산(중간체 84-1, 1.04 g, 3.29 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(690 mg, 8.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/에틸 아세테이트 = 8/1)로 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 70.0%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 782 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.26분(LC-MS 방법 011), 순도(214 nm) >99%.

[2915] *메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)옥사졸-4-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

[2916] 

[2917] 단계 B: 아세트산(15 mL) 중 단계 A 생성물(2 g, 2.56 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(3.94 g, 51.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 115℃에서 12시간 동안 가열한 다음, 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(40 mL)에 현탁한 다음, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(0.58 g, 30%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.35분(LC-MS 방법 011), 순도(214 nm) 99%.

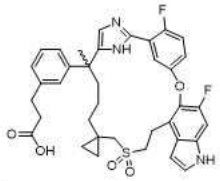
[2918] *화합물 44: 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3,24-디옥사-12람다6-티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2919]

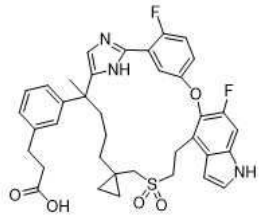
[2920] 단계 C: 단계 B에서 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-5,5-디플루오로-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(실시예 2의 단계 A 생성물)와 메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)옥사졸-4-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 0.6 g, 0.787 mmol)를 교환하여, 실시예 **2**에 대해 기재된 반응 순서(단계 B 내지 단계 G)를 사용하여 표제 화합물(14.2 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.85분, 순도: 96%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.82(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.34(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.30-2.16(m, 5H), 7.06(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.64(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.39(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.14-3.06(m, 1H), 2.87(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68(d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.54(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13 - 2.05(m, 1H), 1.82-1.76(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.47-1.42(m, 1H), 1.33-1.27(m, 1H), 1.11-1.03(m, 8H) ppm.

[2921] **실시예 45. 3-[3-(22,28-디플루오로-6-메틸 -12,12-디옥소-스피로 [24-옥사-12람다6-티아-3,19,30 -트리아자펜타사이클로[23.3.1.12, 5.015,23.016,20] 트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1(화합물 45B) 및 2(화합물 45A)**



[2922]

[2923] *3-[3-(22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,19,30 -트리아자펜타사이클로[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페닐]프로판산*

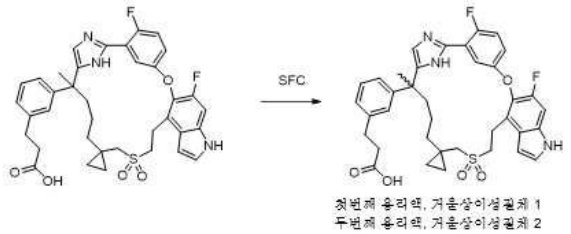


[2924]

[2925] 단계 A: 단계 A에서 메틸 3-(3-(1-클로로-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 8-3)와 메틸 3-(3-(1-브로모-6-(1-(((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)메틸)사이클로프로필)-3-메틸-2-옥소헥산-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 17-8, 3.6 g, 6.6 mmol)를 교환하여, 실시예 **27**에 대해 기재된 반응 순서(단계 A 내지 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(0.27 g)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 019). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.44(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.25-7.22(m, 2H), 7.13-7.08(m, 2H), 7.03(s, 1H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.63(d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 3.02(d, 1H), 2.83(t, 2H), 2.51(t, 2H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.00-1.92(m, 2H), 1.75-1.69m(m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35(m, 1H), 1.17-1.14(m,1H), 0.89-0.83(m,1H), 0.71-0.68(m,1H), 0.28-0.22(m, 2H), -0.23-0.27(m, 1H) ppm.

[2926] *3-[3-(22,28-디플루오로-6-메틸-12,12-디옥소-스피로[24-옥사-12람다6-티아-3,19,30 -트리아자펜타사이클로[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,1'-사이클로프로판]-6-일)페*

닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2



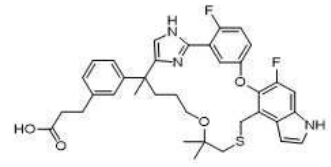
[2927]

[2928] 단계 B: 단계 A의 라세믹 조질 생성물(0.33 g, 0.45 mmol)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm IC; 샘플 용액: 메탄올(25 mL)에 0.33 g 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.2% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 55:45 CO_2/메탄올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nM; 순환 시간: 3.5분. 첫번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 1, 화합물 45B(98 mg, 33%)로 지정하였고 두번째 용리 이성질체를 거울상이성질체 2, 화합물 45A(100 mg, 33%)로 지정하였다.

[2929] 화합물 45B: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.44(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.25-7.22(m, 2H), 7.13-7.08(m, 2H), 7.03(s, 1H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.63(d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 3.02(d, 1H), 2.83(t, 2H), 2.51(t, 2H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.00-1.92(m, 2H), 1.75-1.69(m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35(m, 1H), 1.17-1.14(m,1H), 0.89-0.83(m,1H), 0.71-0.68(m,1H), 0.28-0.22(m, 2H), -0.23-0.27(m, 1H) ppm. MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 019). 키랄 순도: >99%(키랄 분석 방법: 컬럼: Cellulose-SC 4.6*100mm 5um; 이동상: 메탄올(0.2%메탄올 암모니아); 컬럼 온도: 40℃; 유속:4.0 mL/분; 파장: 214nm& 359nm; 기기: SHIMADZU; 주입 부피: 8 uL.

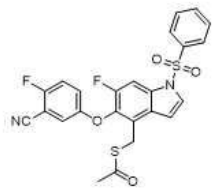
[2930] 화합물 45A: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.43(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.25-7.22(m, 2H), 7.13-7.08(m, 2H), 7.03(s, 1H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.63(d, 1H), 3.46-3.36(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 3.02(d, 1H), 2.83(t, 2H), 2.51(t, 2H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.00-1.92(m, 2H), 1.75-1.69(m,1H), 1.53(s, 3H),1.44-1.35(m, 1H), 1.17-1.14(m,1H), 0.89-0.83(m,1H), 0.71-0.68(m,1H), 0.28-0.22(m, 2H), -0.23-0.27(m, 1H) ppm. MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 019). 키랄 순도: >99%.

[2931] **실시예 46. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-10,24-디옥사-13-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2932]

[2933] *S-((5-(3-시아노-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸) 에탄티오에이트*



[2934]

[2935] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(80 mL) 중 5-((4-(브로모메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조니트릴(중간체 13, 5 g, 9.93 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 티오아세테이트(5.67 g, 49.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하

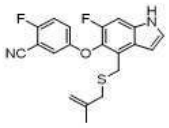
여 표제 화합물(3.55 g, 70%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 521 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.3분, 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[2936] *2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(((2-메틸알릴)티오)메틸)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴*

[2937] 

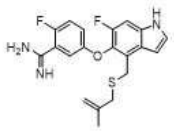
[2938] 단계 B: 메탄올(50 mL) 및 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 단계 A 생성물(0.67 g, 1.34 mmol) 및 3-클로로-2-메틸-프로프-1-엔(0.158 g, 1.75 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 메톡사이드(메탄올 중 5.4 M, 0.381 mL, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.2 g, 61%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 533 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.9분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 020).

[2939] *2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(((2-메틸알릴)티오)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤조니트릴*

[2940] 

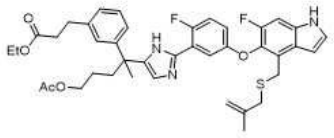
[2941] 단계 C: 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중 1 M)(43 mL) 중 단계 B 생성물(2.2 g, 4.31 mmol)의 교반된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.25 g, 78%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 393 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.2분, 순도: 84%(214 nm)(LC-MS 방법 021).

[2942] *2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(((2-메틸알릴)티오)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드*

[2943] 

[2944] 단계 D: 테트라하이드로푸란(31 mL) 중 단계 C 생성물(1.25 g, 3.37 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중 1 M, 31 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(30 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(5 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(60 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 0-10% 메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 10% 함유)/디클로로메탄으로 용리로 정제하여 표제 화합물(0.85 g, 65%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 388 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.52분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 021).

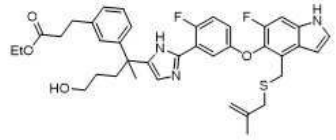
[2945] *에틸*
3-(3-(5-아세톡시-2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(((2-메틸알릴)티오)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트



[2946]

[2947] 단계 E: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 단계 D 생성물(0.63 g, 1.47 mmol) 및 에틸 3-(3-(6-아세톡시-1-브로모-3-메틸-2-옥소헥산-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 17-10, 0.6 g, 1.55 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 비카르보네이트(0.33 g, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 밤새 교반한 다음, 물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.6 g, 54%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.89분, 순도: 80%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

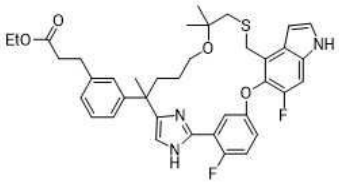
[2948] *에틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(((2-메틸알릴)티오)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-5-하이드록시펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[2949]

[2950] 단계 F: 메탄올(20 mL) 중 단계 E 생성물(0.6 g, 0.84 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(0.23 g,1.68 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 물(3 x 40 mL), 염수(40 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(480 mg, 87%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

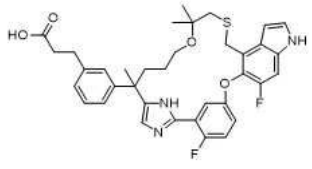
[2951] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-10,24-디옥사-13-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[2952]

[2953] 단계 G: 건조 디클로로메탄(48 mL) 중 단계 F 생성물(480 mg, 0.72 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 술페이트(613 mg, 5.19 mmol) 및 *p*-톨루엔술폰산(346 mg, 1.82 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(90 mL)로 희석하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(3 x 20 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(23 mg, 5%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$.

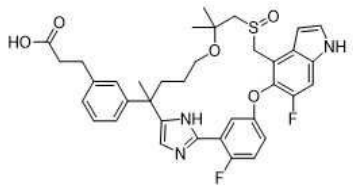
[2954] *화합물 46: 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-10,24-디옥사-13-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2955]

[2956] 단계 H: 테트라하이드로푸란/물/메탄올(3 mL/1 mL/1 mL) 중 단계 G 생성물(23 mg, 0.034 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(14.6 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1 M 염산을 사용하여 pH ~4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(9 mg, 40%)을 수득하였다. MS(ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.51(m, 1H), 7.27-7.22(m, 3H), 7.13-7.08(m, 3H), 6.99 - 6.97(m, 3H), 6.67(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.30-4.20(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.23(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.12 -3.04(m, 1H), 2.96(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.85 -2.70(m, 3H), 2.47(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.20 -1.88(m, 2H), 1.52(s, 4H), 1.21(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.07(s, 1H) ppm.

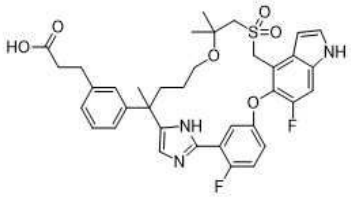
[2957] **실시예 47. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13-옥소-10,24-디옥사-13λ4-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2958]

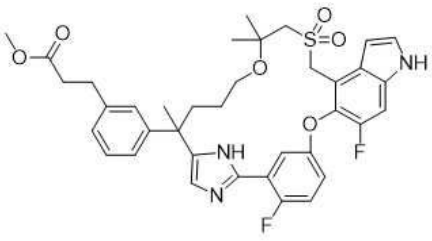
[2959] 메탄올(1 mL) 중 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-10,24-디옥사-13-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산(실시예 46)(5.6 mg)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%, 1 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(0.2 g)의 스톡 용액 0.1 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 물(3 x 10 mL) 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(2 mg, 35%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 662 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.57(m, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.29-7.21(m,3H),7.19-6.87(m, 5H), 6.70(t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.61-4.47(m, 2H), 2.95-2.91(m, 2H), 2.85-2.81(m, 3H), 2.76-2.72(m, 3H), 2.21-1.73(m, 2H), 1.52-1.45(m, 4H), 1.33-1.20(m, 6H), 1.14-0.98(m, 1H) ppm.

[2960] **실시예 48. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-10,24-디옥사-13λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2961]

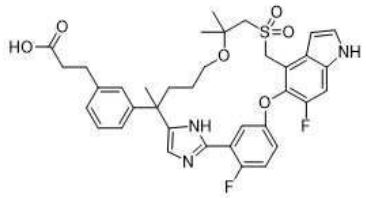
[2962] *메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-10,24-디옥사-13λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[2963]

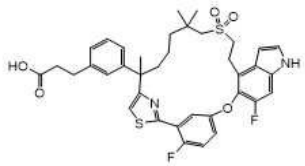
[2964] 단계 A: 메탄올(2.2 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-10,24-디옥사-13-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트(실시예 46의 단계 G 생성물)(22 mg)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%, 1 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(0.2 g)의 스톡 용액 0.22 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 물(3 x 10 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(23 mg, 99%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$.

[2965] *화합물 48: 3-[3-(22,28-디플루오로-6,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-10,24-디옥사-13λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*

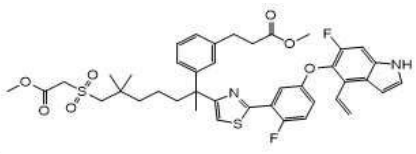
[2966] 

[2967] 단계 B: 테트라하이드로푸란/물/ 메탄올(3 mL/1 mL/1 mL) 중 단계 A 생성물(23 mg, 0.033 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(14 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.4 mg, 수율: 16%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.52(m, 1H), 7.26(d, *J* = 3.2 Hz, 1H),7.18(d, *J* =11.2 Hz,1H), 7.13- 7.09(m, 2H), 6.98-6.85(m, 5H), 6.63(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.49(m, 2H), 3.26-2.95(m, 4H), 2.65(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.30(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17-1.71(m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.43-1.37(m, 1H), 1.22(d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.10-0.99(m, 1H) ppm.

[2968] **실시예 49. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-3,12람다6-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

[2969] 

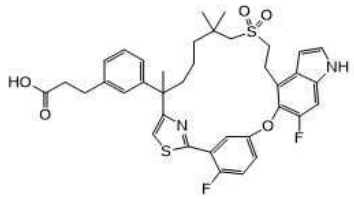
[2970] *메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)티아졸-4-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

[2971] 

[2972] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 메틸 3-[3-[1-(2-브로모아세틸)-6-(2-메톡시-2-옥소-에틸)술포닐-1,5,5-트리메틸-헥실]페닐]프로파노에이트(중간체 8-3, 3.4 g, 6.21 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드(중간체 12, 2.05 g, 6.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화

실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.25 g, 88%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.44분, 순도: 88%(214 nm)(LC-MS 방법 021).

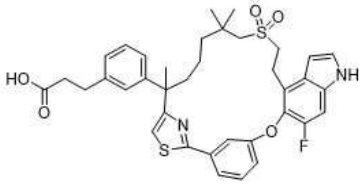
[2973] *화합물 49: 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-3,12람다6-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[2974]

[2975] 단계 B: 메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(실시예 27의 단계 A 생성물)와 메틸 3-(3-(2-(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)티아졸-4-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(이 실시예의 단계 A 생성물, 3.5 g, 4.49 mmol)를 교환하여, 실시예 **27**에 대해 기재된 반응 순서(단계 B 내지 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(11 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.25분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.77(m, 1H), 7.38-7.28(m, 4H), 7.17-6.94(m, 5H), 6.66(s, 1H), 3.43-3.38(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.88-2.84(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.60(m, 2H), 2.55-2.51(t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.18-2.17(m, 1H), 1.70-1.66(m, 4H), 1.25-1.18(m, 2H), 1.10(s, 3H), 1.00-0.94(m, 5H).

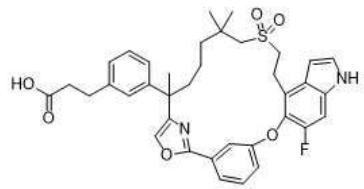
[2976] **실시예 50. 3-[3-(22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-3,12λ6-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[2977]

[2978] 단계 A에서 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드(중간체 12)와 3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드(중간체 12-2, 1.70 g, 5.44 mmol)를 교환하여, 실시예 49에 대해 기재된 반응 순서(단계 A 내지 단계 B)에 따라 표제 화합물(41 mg)을 밝은 황색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.25분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53(s, 1H), 7.42(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.02(m, 3H), 6.89(m, 2H), 6.53(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.29(t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 - 2.90(m, 2H), 2.74(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.49 - 2.37(m, 4H), 2.09 - 2.00(m, 1H), 1.67 - 1.61(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.19(m, 4H), 0.94(s, 3H), 0.85(m, 3H).

[2979] **실시예 51. 3-[3-(22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3,24-디옥사-12λ6-티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

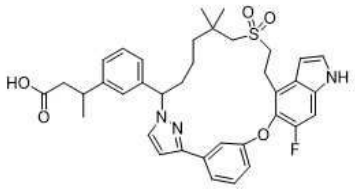


[2980]

[2981] 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조산(중간체 84-1)과 3-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-

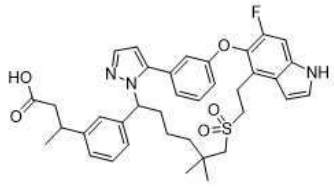
5-일)옥시)벤조산(중간체 84, 4 g, 13.5 mmol)을 교환하여, 실시예 44에 대해 기재된 반응 순서(단계 A 내지 단계 C)에 따라 표제 화합물(32 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 659 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.23분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.76(s, 1H), 7.69-7.65(m, 2H), 7.51(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.17(m, 4H), 7.09-7.04(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.42-3.33(m, 2H), 3.17-3.13(m, 1H), 3.03-2.99(m, 1H), 2.87(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64(s, 2H), 2.56-2.55(m, 2H), 2.07-2.04(m, 1H), 1.81-1.80(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.44-1.25(m, 2H), 1.21-1.01(m, 8H) ppm.

[2982] **실시예 52. 3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]부탄산**



[2983]

[2984] **실시예 53. 3-[3-(23-플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]부탄산**



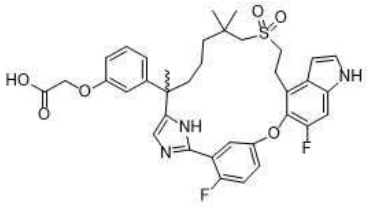
[2985]

[2986] 단계 A에서 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)-프로파노에이트(중간체 54-1)와 메틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-메톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)부타노에이트(중간체 54-4, 3.0 g, 6.34 mmol)를 교환하여, 실시예 24에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - H)를 사용하여 표제 화합물(130 mg)을 백색 고체로 제조하였다. 이 혼합물은 플래시 크로마토그래피로 분리할 수 없었으며, prep-HPLC로 추가 정제하여 첫번째 용리액, 화합물 52(38 mg, 31%) 및 두번째 용리액, 화합물 53(5.4 mg, 4%)을 둘 다 백색 고체로 수득하였다.

[2987] 화합물 52: MS(ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.25분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.59(s, 1H), 7.50(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.39(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23(m, 2H), 7.18(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01(m, 1H), 6.68-6.66(m, 2H), 5.35(dd, J_1=2.8 Hz, J_2 =12.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.43(m, 2H), 3.24-3.19(m, 1H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.56 - 2.51(m, 4H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.45-1.38(m, 1H), 1.26(dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 3H), 1.19-1.05(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.06-0.93(m, 1H), 0.97(s, 3H) ppm.

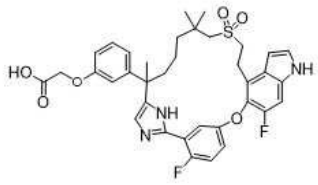
[2988] 화합물 53: MS(ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.11분, 순도: 96%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.66(s, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 6H), 7.01(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.77(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 5.36(dd, J_1 =3.6 Hz, J_2=11.2 Hz, 1H), 3.40-3.20(m, 4H), 3.13-3.07(m, 1H), 2.92(q, *J* = 14 Hz, 2H), 2.53-2.41(m, 3H), 2.00-1.91(m, 1H), 1.52-1.43(m, 1H), 1.29(d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.22-1.20(m, 1H), 1.16(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.93-0.86(m, 2H) ppm.

[2989] **실시예 54. 2-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30- 트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페녹시]아세트산의 거울상이성질체 1(화합물 54B) 및 2(화합물 54A)**



[2990]

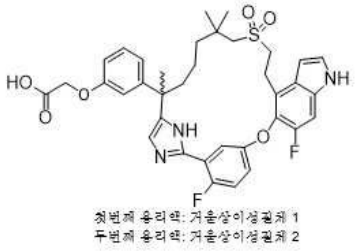
[2991] *2-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30- 트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페녹시]아세트산*



[2992]

[2993] 단계 A: 단계 A에서 메틸 3-(3-(1-클로로-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 8-3)와 메틸 2-((8-브로모-6-(3-(2-메톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸)술포닐)아세테이트(중간체 17-11, 1.05 g, 1.91 mmol)를 교환하여, 실시예 27에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)를 사용하여 표제 화합물(라세믹, 115 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.75분, 순도: 80%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

[2994] *2-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30- 트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페녹시]아세트산의 거울상이성질체 1 및 2*



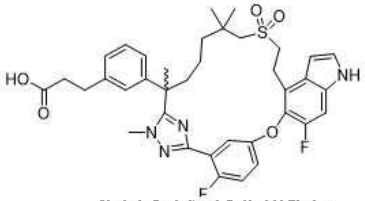
[2995]

[2996] 단계 B: 단계 A의 라세믹 조질 생성물(0.14 g, 0.21 mmol)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm SSWHELK; 샘플 용액: 메탄올(8 mL)에 0.14 g 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.5% 메틸에틸아민 첨가물을 함유하는 50:50 이산화탄소/에탄올; 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4분. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리 이성질체를 화합물 54B(40 mg, 28%)로 지정하였고 거울상이성질체 2인 두번째 용리 이성질체를 화합물 54A(40 mg, 28%)로 지정하였다.

[2997] 화합물 54A: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.44(dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.00(m, 6H), 6.72-6.71(m, 2H), 6.61(dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.52(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.33(s, 2H), 3.34 - 3.25(m, 2H), 3.16 - 3.09(m, 1H), 3.02 - 2.85(m, 1H), 2.60(s, 2H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.83 - 1.74(m, 1H), 1.46(s, 3H), 1.25 - 1.11(m, 3H), 1.01(s, 3H), 0.84(s, 3H), 0.79-0.70(m, 1H) ppm.

[2998] 화합물 54B: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.44(dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.00(m, 6H), 6.71-6.72(m, 2H), 6.61(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.51-6.52(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.34 - 3.25(m, 2H), 3.16 - 3.09(m, 1H), 3.02 - 2.85(m, 1H), 2.60(s, 2H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.83 - 1.74(m, 1H), 1.46(s, 3H), 1.25 - 1.11(m, 3H), 1.01(s, 3H), 0.84(s, 3H), 0.79-0.70(m, 1H) ppm.

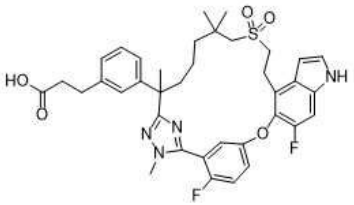
[2999] **실시예 55. 3-[3-(22,28-디플루오로-4,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12 람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



첫번째 용리액: 거울상이성질체 1
두번째 용리액: 거울상이성질체 2

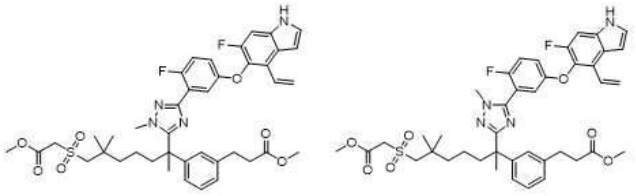
[3000]

[3001] **실시예 56. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아- 3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3002]

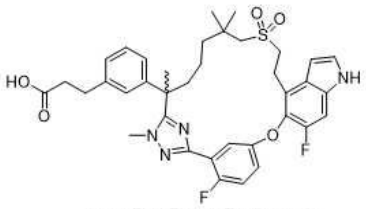
[3003] *메틸 3-(3-(2-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트 및 메틸 3-(3-(2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[3004]

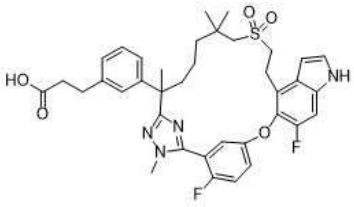
[3005] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(50 mL) 중 7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-메톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 43-2, 2.70 g, 5.74 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)-벤즈이미다미드(중간체 10-3, 1.8 g, 5.74 mmol), N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5,b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드(3.27 g, 8.64 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.22 g, 17.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 메틸하이드라진 황산(8.61 mmol, 1.24 g) 및 아세트산(1.64 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(300 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 분리할 수 없는 혼합물(2.97 g, 66%)로 수득하였다. MS(ESI): 777 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.30분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

[3006] *화합물 55A 및 55B: 3-[3-(22,28-디플루오로-4,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12 람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6y1)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 거울상이성질체 2*



[3007]

[3008] *화합물 56: 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아- 3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[3009]

[3010] 단계 B: 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(실시예 24의 단계 A 생성물)와 메틸 3-(3-(2-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트 및 메틸 3-(3-(2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(이 실시예의 단계 A, 2.2 g, 2.83 mmol)의 혼합물을 교환하여, 실시예 24에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 K)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 24의 상응하는 단계 H에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(700 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, waters); 컬럼, IG 20 x 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(첨가물로서 메탄올 중 0.2% 암모니아) = 40/60; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.3분; 샘플 용액: 25 mL 메탄올에 700 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 실시예 24의 단계 J 또는 단계 K에 기재된 절차에 따라, 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(173 mg)을 추가로 가수분해하여 화합물 55A(118 mg, 70%)를 수득하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(176 mg)을 추가로 가수분해하여 화합물 55B(147 mg, 85%)를 수득하였고; 위치 이성질체 및 라세믹 혼합물인 세번째 용리액(60 mg)을 추가로 가수분해하여 화합물 56(48.8 mg, 83%)을 수득하였다.

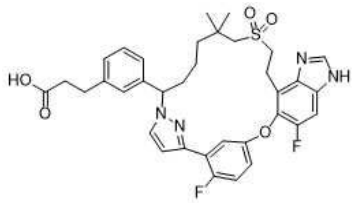
[3011] 화합물 55A: MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.72(dd, *J* = 3.2, 4.8 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 3H), 7.14-7.11(m, 2H), 6.97(s, 1H), 6.90(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.46(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 3.22-3.16(m, 2H), 2.88(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.55(t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.82(m, 1H), 1.78-1.74(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.60-1.53(m, 1H), 1.30-1.25(m, 1H), 1.03-0.84(m, 8H) ppm.

[3012] 화합물 55B: MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.72(dd, *J* = 3.2, 5.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 3H), 7.18-7.13(m, 2H), 6.97(s, 1H), 6.90(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.46(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 3.22-3.16(m, 2H), 2.88(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.55(t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.87(dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.80(dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.60-1.53(m, 1H), 1.30-1.25(m, 1H), 1.03-0.84(m, 8H) ppm.

[3013] 화합물 56: MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.29(m, 3H), 7.25-7.18(m, 2H), 7.15(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.04-6.99(m, 2H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.35(m, 3H), 3.27-3.16(m, 1H), 2.98(d, *J* =

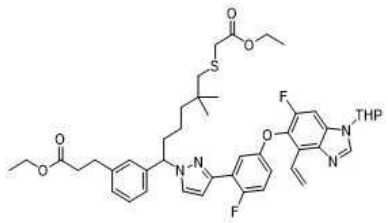
13.6 Hz, 1H), 2.86-2.79(m, 3H), 2.50(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16(dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.82(dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.63-1.55(m, 1H), 1.37-1.30(m, 2H), 1.25-1.18(m, 1H), 1.07(s, 6H) ppm.

[3014] **실시예 57. 3-[3-(22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,17,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3015]

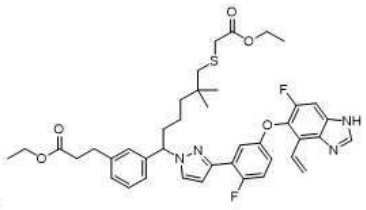
[3016] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-비닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[3017]

[3018] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(40 mL) 중 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-비닐-1H-벤조[d]이미다졸(중간체 21-3, 1.2 g, 2.84 mmol)의 교반된 용액에 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(중간체 54-1, 1.69 g, 3.12 mmol) 및 세슘 카르보네이트(1.85 g, 5.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(1.7 g, 72%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 829 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.40분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 023).

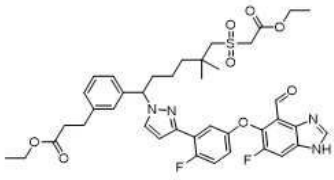
[3019] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[3020]

[3021] 단계 B: 메탄올(40 mL) 중 단계 A 생성물(1.0 g, 1.21 mmol)의 교반된 용액에 피리디늄 4-톨루엔술포네이트(909 mg, 3.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 내지 1/2로 용리하는 자동화 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(830 mg, 92%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.13분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 023).

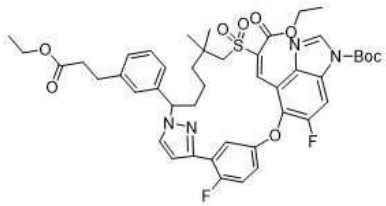
[3022] *에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트*



[3023]

[3024] 단계 C: 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)페닐)프로파노에이트(실시예 24의 단계 B 생성물)와 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-1-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-1H-피라졸-1-일)-5,5-디메틸헥실)-페닐)프로파노에이트(단계 B 생성물, 810 mg, 1.0 mmol)를 교환하여, 실시예 24에 대해 기재된 절차 순서(단계 C 및 D)를 사용하여 표제 화합물(480 mg)을 무색 오일로 제조하였다. MS(ESI): 779 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.08분, 순도: 91%(254 nm)(LC-MS 방법 023).

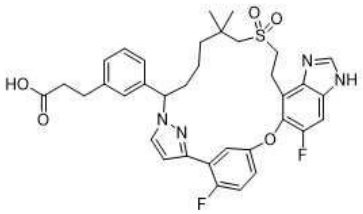
[3025] *019-Tert-부틸 013-에틸 (13E)-6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,17,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13,19-디카르복실레이트*



[3026]

[3027] 단계 D: 디클로로메탄(15 mL) 중 단계 C 생성물(114 mg, 0.133 mmol)의 교반된 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트(145 mg, 0.666 mmol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(16.3 mg, 0.133 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(46 mg, 37%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 861 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.51분, 순도: 91%(254 nm)(LC-MS 방법 023).

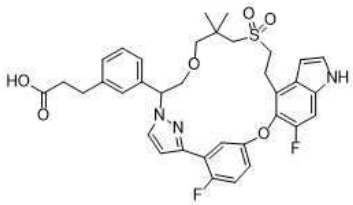
[3028] *화합물 57: 3-[3-(22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,17,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[3029]

[3030] 단계 E: 에틸 (13E)-6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13-카르복실레이트(실시예 24의 단계 E 생성물)와 019-tert-부틸 013-에틸 (13E)-6-[3-(3-에톡시-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,17,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-13,19-디카르복실레이트(이 실시예의 단계 D 생성물, 76 mg, 0.08 mmol)를 교환하여, 실시예 24에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 F - H)를 사용하여 표제 화합물(3 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 663 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 024). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.26(s, 1H), 7.72(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.23-7.16(m, 4H), 7.09(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.73(dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.35(m, 1H), 3.55(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.23-3.20(m, 2H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.68(m, 2H), 2.50(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.33(m, 1H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.50-1.22(m, 4H), 1.13(s, 3H), 0.95(s, 3H) ppm.

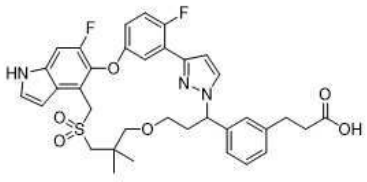
[3031] **실시예 58. 3-[3-(22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-8,24-디옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3032]

[3033] 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)-프로파노에이트(중간체 54-1)와 에틸 3-(3-(1-브로모-2-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)에틸)페닐)프로파노에이트(중간체 54-5, 0.58 g, 1.18 mmol)를 교환하여, 실시예 24에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물(9 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.8분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 024). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.59(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.26-7.14(m, 4H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.72(dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.56(dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.11(t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.73(dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.47(td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 3.13(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.05(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.67(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.58-2.52(m, 3H), 1.34-1.30(m, 2H), 1.01(s, 3H), 0.99(s, 3H) ppm.

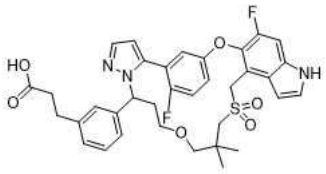
[3034] **실시예 59. 3-[3-(22,28-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-9,24-디옥사-13λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



및

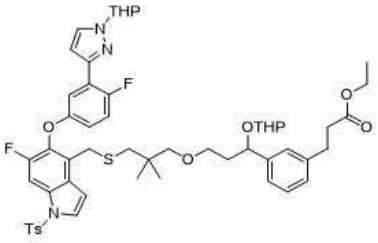
[3035]

[3036] **실시예 60. 3-[3-(23,29-디플루오로-12,12-디메틸-14,14-디옥소-10,25-디옥사-14λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산**



[3037]

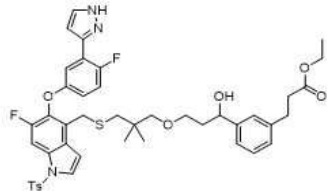
[3038] *에틸 3-(3-(3-(3-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트*



[3039]

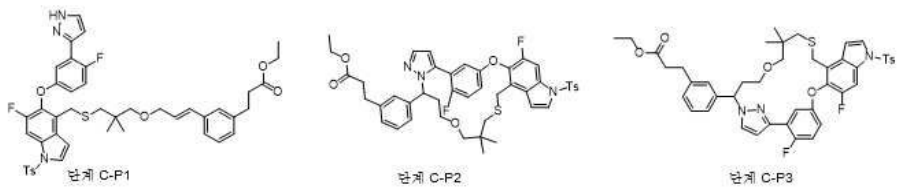
[3040] 단계 A: 에탄올(4 mL) 및 테트라하이드로푸란(4 mL) 중 에틸 3-(3-(3-(3-(아세틸티오)-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트(중간체 33F-1, 190 mg, 0.395 mmol) 및 4-(브로모메틸)-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌(중간체 87, 290 mg, 0.433 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 에톡사이드(40.3 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(50 ml)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 20% 내지 50%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(390 mg, 94%)을 무색 검으로 수득하였다. MS(ESI): 1022 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 3.73분, 순도: >95%(214 nm)(LC-MS 방법 020).

[3041] *에틸 3-(3-(3-(3-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)-1-하이드록시프로필)페닐)프로파노에이트*

[3042] 

[3043] 단계 B: 에탄올(10 mL) 중 단계 A 생성물(390 mg, 0.38 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술폰산(400 mg, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 42시간 동안 교반하고, 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액(20 mL)으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 25% 내지 45%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 82%)을 무색 검으로 수득하였다. MS(ESI): 832 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.17분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 020). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.64(m, 1H), 7.53(t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.14(m, 1H), 7.14-7.05(m, 2H), 7.01(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.76(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69-6.62(m, 1H), 6.60(s, 1H), 4.79(dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.14-3.97(m, 2H), 3.84(s, 2H), 3.49-3.29(m, 2H), 3.03(s, 2H), 2.86(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45(s, 2H), 2.31(s, 3H), 1.92-1.75(m, 2H), 1.29-1.13(m, 3H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H) ppm.

[3044] *에틸 3-[3-[23,29-디플루오로-12,12-디메틸-20-(p-톨릴술포닐)-10,25-디옥사-14-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16, 18,21,23,26,28-노나엔-7-일]페닐]프로파노에이트(단계 C-P2) 및 에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-11,11-디메틸-19-(p-톨릴술포닐)-9,24-디옥사-13-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3, 15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(단계 C-P3)*

[3045] 

[3046] 단계 C: 무수 디옥산(12 mL) 중 단계 B 생성물(260 mg, 0.313 mmol)의 교반된 용액에 2-(트리부틸-람다5-포스파닐리덴)아세토니트릴(377 mg, 1.56 mmol)을 글로브 박스에서 첨가하였다. 혼합물을 145℃에서 마이크로파 조사 하에 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)과 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 10 mL)과 합한 분리된 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다(기기: Gilson 281(PHG012); 컬럼: Xtimate C18 21.2 x 250 mm, 10 μm; 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트 & 0.025% 암모니아), B: 아세토니트릴; 구배: 1분 동안 80% B, 이어서 7분에 95% B, 15분에 중지; 유속: 30 mL/분; 검출 파장: 214/254 nm; 주입 수: 19). 첫번째 용리액을

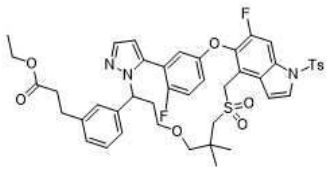
단계 C-P1(10 mg, 4%)로 지정하였고; 두번째 용리액을 단계 C-P2(40 mg, 16%)로 지정하였다. 세번째 용리액을 단계 C-P3, (30 mg, 12%)로 지정하였으며; 모두 백색 고체이다.

[3047] C-P1: 에틸 (E)-3-(3-(3-(3-(((6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)메틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)프로프-1-엔-1-일)페닐)프로파노에이트(탈수 생성물). MS(ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.39분, 순도: 84%(214 nm)(LC-MS 방법 020). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.55-7.48(m, 2H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.20(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.09(m, 3H), 7.00(brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95(dd, *J* = 10.2, 9.2 Hz, 1H), 6.75(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69(dt, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.59(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.39(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.09(dt, *J* = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.05(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89(dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.05(s, 2H), 2.85(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.54(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46(s, 2H), 2.30(s, 3H), 1.14(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77(s, 6H) ppm.

[3048] C-P2: 에틸 3-[3-[23,29-디플루오로-12,12-디메틸-20-(p-톨릴술포닐)-10,25-디옥사-14-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16, 18,21,23,26,28-노나엔-7-일]페닐]프로파노에이트. MS(ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.50분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 020). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05-6.96(m, 3H), 6.96-6.88(m, 3H), 6.74-6.69(m, 2H), 6.34-6.30(m, 1H), 5.50-5.46(m, 1H), 4.03(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.74(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.18-3.01(m, 2H), 2.94(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85-2.78(m, 3H), 2.51-2.41(m, 4H), 2.35-2.26(m, 5H), 1.14(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80(s, 3H), 0.74(s, 3H) ppm.

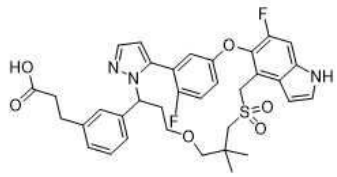
[3049] C-P3: 에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-11,11-디메틸-19-(p-톨릴술포닐)-9,24-디옥사-13-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3, 15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트. MS(ESI): 814 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.55분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 020). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.77(m, 1H), 7.69(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.12(m, 3H), 7.10-7.05(m, 3H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.77(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.67(dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.56-5.47(m, 1H), 4.02(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.84(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.36-3.26(m, 1H), 2.93(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.88-2.83(m, 3H), 2.80-2.72(m, 1H), 2.60(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.52(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.34-2.24(m, 2H), 2.22(s, 3H), 1.13(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75(s, 3H), 0.59(s, 3H) ppm.

[3050] *에틸 3-[3-[23,29-디플루오로-12,12-디메틸-14,14-디옥소-20-(p-톨릴술포닐)-10,25-디옥사-14람다6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24. 017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일]페닐]프로파노에이트*

[3051] 

[3052] 단계 D: 메탄올(9 mL) 중 단계 C 생성물의 단계 C-P2(90 mg)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소 수용액(30%, 0.9 mL) 중 암모늄 몰리브데이트(180 mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 나트륨 술파이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 생성물(90 mg, 94%)을 무색 검으로 수득하였다. MS(ESI): 846 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.24분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 020).

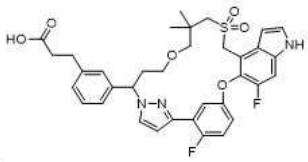
[3053] *화합물 60: 3-[3-(23,29-디플루오로-12,12-디메틸-14,14-디옥소-10,25-디옥사-14λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산*



[3054]

[3055] 단계 E: 메탄올(2 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 단계 D 생성물(100 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 물(2 mL) 중 리튬 하이드록사이드(22.2 mg, 1.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 염산(1 M)을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다(기기: Gilson 281(PHG012); 컬럼: Xtimate C18 21.2 x 250 mm, 10 μm; 이동상: A: 물(10 mM 암모늄 비카르보네이트& 0.025% 암모니아), B: 아세토니트릴; 구배: 8분에 32%에서 45% B, 15분에서 중지; 유속: 30 mL/분; 검출 파장: 214/254 nm; 체류 시간: 14분; 주입 수: 6. 표제 화합물(35.2 mg, 46%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.81분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 026). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.50(s, 1H), 7.66(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.25(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.12-7.05(m, 3H), 6.96-6.80(m, 2H), 6.66(brs, 1H), 6.47(brs, 1H), 5.55(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.64(m, 2H), 3.26-3.16(m, 4H), 3.07-2.94(m, 2H), 2.74(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49-2.30(m, 4H), 1.02(s, 3H), 0.98(s, 3H) ppm.

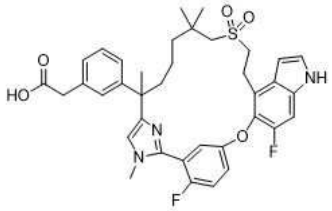
[3056] *화합물 59: 3-[3-(22,28-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-9,24-디옥사-13λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[3057]

[3058] 단계 F: 단계 C 생성물의 단계 C-P3(70 mg, 0.083 mmol)을 단계 D 산화 이어서 단계 E 가수분해에 기재된 동일한 조건을 활용하여 표제 화합물(36.2 mg, 58%)로 전환하였다. MS(ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.62분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 020). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48(s, 1H), 7.82(dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 7.77(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.43(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.25-7.18(m, 2H), 7.17-7.10(m, 2H), 7.03(dt, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 6.96(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80(brs, 1H), 6.60(dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.78(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.56(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.42-3.25(m, 4H), 3.13(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.08-3.00(m, 2H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.78(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.63-2.54(m, 1H), 2.12-2.00(m, 1H), 1.03(s, 3H), 0.93(s, 3H) ppm.

[3059] **실시예 61. 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산**

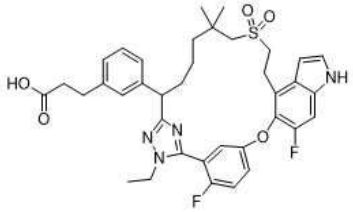


[3060]

[3061] 메틸 3-(3-(1-클로로-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 8-3)와 에틸 2-((8-브로모-6-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-옥소옥틸)술포닐)아세테이트(중간체 17-12, 4 g, 7.12 mmol)를 교환하고 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드(중간체 10-3)와 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)-N-메틸벤즈이미다미드(중간체 90, 2.33 g, 7.12 mmol)를 교환하여, **실시예 27**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)를 사용하여 표제

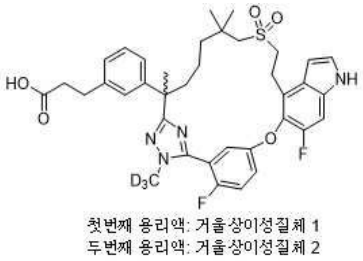
화합물(205 mg)을 고체로 제조하였다. MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.71분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.29(d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 2H), 7.22-7.20(m, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.13-7.09(m, 2H), 7.09 - 7.04(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 3.49(s, 2H), 3.39-3.34(m, 2H), 3.27-3.18(m, 2H), 2.86(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.76(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13-2.07(m, 1H), 1.83-1.76(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.49-1.43(m, 1H), 1.31-1.24(m, 3H), 1.05(s, 6H).

[3062] **실시예 62. 3-[3-(3-에틸-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

[3063] 

[3064] 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)-하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(2-에틸하이드라진일)-6,6-디메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-6, 3.0 g, 5.7 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물(300 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분; 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) 7.37-7.33(m, 2H), 7.32(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.10(m, 5H), 7.05(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.05(m, 3H), 3.40-3.36(m, 2H), 3.34-3.28(m, 2H), 2.94(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.88-2.80(m, 2H), 2.53(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13-2.01(m, 1H), 1.85-1.74(m, 1H), 1.40-1.20(m, 8H), 1.11(s, 3H), 1.02(s, 3H).

[3065] **실시예 63. 3-[3-[22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

[3066] 

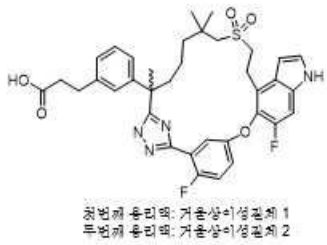
[3067] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 메틸 3-(3-(7-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-(메틸-d3)하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-7, 3.2 g, 6.38 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 1의 상응하는 단계 G에서 수득한 라세믹 산을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IG 20*250 mm, 10 μm; 이동상: 이산화탄소/ 이소프로판올(0.1% 트리플루오르아세트산) = 65/35; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.5분; 샘플 용액: 20 mL 메탄올에 300 mg 용해. 주입 부피: 1 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 67A(40.7 mg, 14%)로 지정하고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 67B(95.6 mg, 32%)로 지정한다.

[3068] 화합물 67A: MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33(m, 3H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.11(s, 1H), 7.07-7.00(m, 2H), 6.65(dd, *J* = 3.4 Hz,

0.8Hz, 1H), 3.46-3.36(m, 3H), 3.29-3.20(m, 1H), 3.00(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.86-2.80(m, 3H), 2.53(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20(dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.84(dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.37-1.30(m, 2H), 1.26-1.19(m, 1H), 1.09(s, 6H) ppm.

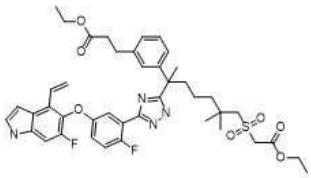
[3069] 화합물 67B: MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.33(m, 3H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.11(s, 1H), 7.07-7.00(m, 2H), 6.65(dd, *J* = 3.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.46-3.36(m, 3H), 3.29-3.20(m, 1H), 3.00(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.80(m, 3H), 2.53(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20(dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.84(dt, *J* = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.66-1.56(m, 1H), 1.36-1.30(m, 2H), 1.26-1.19(m, 1H), 1.09(s, 6H) ppm.

[3070] **실시예 64. 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3071]

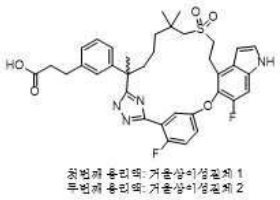
[3072] *에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[3073]

[3074] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(3-에톡시-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 43-2, 2.3 g, 4.6 mmol)의 교반된 용액에 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드(중간체 10-3, 1.58 g, 5.05 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로-포스페이트(HATU, 1.92 g, 5.05 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(1.78 g, 13.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 하이드라진 술페이트(0.90 g, 6.9 mmol) 및 아세트산(1.05 g, 18.4 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 용액을 80℃에서 추가 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(160 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(3 x 45 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(2.15 g, 59%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 791 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.26분; 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

[3075] *3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



[3076]

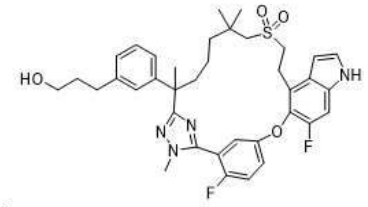
[3077] 단계 B: 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-6-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1*H*-인돌-5-

일)옥시)페닐)-1-(메틸-d_3)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-2,2-디메틸헵틸)술포닐)아세테이트(**실시예 1**의 단계 A 생성물)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(이 실시예의 단계 A 생성물, 1.0 g, 1.26 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조한다. **실시예 1**의 상응하는 단계 G에서 수득한 라세믹 혼합물(160 mg)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm AS; 샘플 용액: 메탄올(15 mL)에 160 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL; 용리액: 0.2% 암모니아/메탄올 첨가물을 함유하는 70:30 이산화탄소/메탄올; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. 화합물 63A로 지정된 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 백색 고체(30.5 mg, 19%)로 수득하였다. 화합물 63B로 지정된 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 또한 백색 고체(33.3 mg, 21%)로 수득하였다.

[3078] 화합물 63A: MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.67-7.65(m, 1H), 7.32(d, *J* =3.6 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.21-7.15(m, 2H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.43(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25-3.09(m, 2H), 2.84(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.62(m, 2H), 2.51(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.01(m, 1H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.53-1.42(m, 1H), 1.24-1.17(m, 1H), 1.04-0.97(m, 2H), 1.01(s, 3H), 0.99(s, 3H) ppm.

[3079] 화합물 63B: MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.67-7.65(m, 1H), 7.31(d, *J* =3.2 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.21-7.15(m, 2H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.43(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25-3.10(m, 2H), 2.84(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70-2.62(m, 2H), 2.52(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06-2.01(m, 1H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.53-1.42(m, 1H), 1.24-1.17(m, 1H), 1.04-0.97(m, 2H), 1.01(s, 3H), 1.00(s, 3H) ppm.

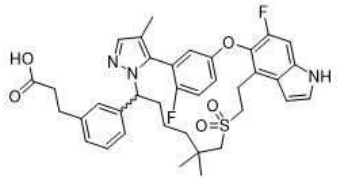
[3080] **실시예 65. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판-1-올**

[3081] 

[3082] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트(**실시예 56**의 메틸 에스테르, 140 mg, 0.20 mol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(140 mg, 6.43 mmol) 및 메탄올 한 방울을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 용액 20 mL로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 2 회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래프로 정제하여 표제 화합물(79.2 mg, 60%)을 수득하였다. MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.13분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.17(m, 3H), 7.12-7.03(m, 3H), 6.98-6.83(m, 3H), 6.52(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.77-3.75(m, 3H), 3.42(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.30-3.26(m, 2H), 3.20-3.16(m, 1H), 3.13-3.08(m, 1H), 2.82(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05(td, *J* = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 1.78-1.61(m, 3H), 1.58(s, 3H), 1.54-1.42(m, 1H), 1.28-1.16(m, 2H), 1.14-1.04(m, 1H), 0.97(s, 3H), 0.95(s, 3H) ppm.

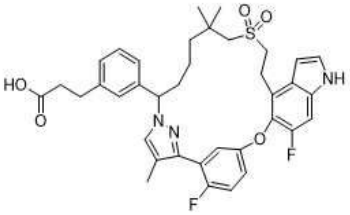
[3083] **실시예 66. 3-[3-(23,29-디플루오로-3,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산의**

거울상이성질체 1 및 2



[3084]

[3085] 실시예 67. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산



[3086]

[3087] 단계 B에서 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 52)과 6-플루오로-5-[4-플루오로-3-(4-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시]-1-(p-톨릴술포닐)-4-비닐-인돌(중간체 24, 2 g, 4 mmol)을 교환하여, 실시예 22에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 F)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 2개의 위치이성질체를 자동화 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼)에 의해 실시예 22의 상응하는 단계 D에서 분리하였다. 라세믹으로서 에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-19-(p-톨릴술포닐)-24-옥사-12-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-프로파노에이트인 첫번째 용리액(150 mg)을 실시예 22의 상응하는 단계 E 및 F에 기재된 조건에 따라 먼저 술폰으로 산성화한 다음, 추가로 가수분해하여 화합물 66(40 mg)을 수득하였다.

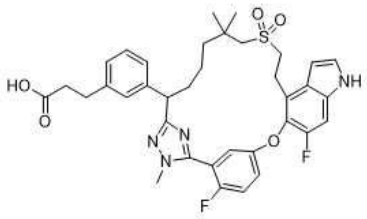
[3088] 에틸 3-[3-[23,29-디플루오로-3,11,11-트리메틸-20-(p-톨릴술포닐)-25-옥사-13-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일]페닐]프로파노에이트인 두번째 용리액(200 mg)을 먼저 술폰으로 산성화한 다음, 추가로 가수분해하여 라세믹 산(120 mg)을 수득하였다. 이 라세믹 혼합물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IG 20*250 mm, 10 μm. 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 에탄올(첨가물로서 0.5% 메탄올 암모니아) = 50/50; 유속: 80 g/분. 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.2분; 샘플 용액: 메탄올 15 mL에 120 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 65A(40 mg, 33%)로 지정하고 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 65B(40 mg, 33%)로 지정한다.

[3089] 화합물 65A: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.59분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.54(s, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27-7.20(m, 4H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.85-6.80(dt, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.05(dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.38(m, 1H), 3.32-3.25(m, 2H), 3.20-3.10(m, 1H), 3.00(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.87(m, 3H), 2.58(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.64(dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.24(dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.19(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.96-0.80(m, 2H) ppm.

[3090] 화합물 65B: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.59분; 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.54(s, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27-7.20(m, 4H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.85-6.80(m, 1H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.05(dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.49-3.38(m, 1H), 3.32-3.25(m, 2H), 3.20-3.10(m, 1H), 3.00(d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.95-2.87(m, 3H), 2.58(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.64(dt, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.24(dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.19(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.96-0.80(m, 2H) ppm.

[3091] 화합물 66: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.93분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.33(m, 2H), 7.30-7.20(m, 3H), 7.19-7.15(m, 2H), 7.12-7.09(m, 3H), 6.64(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.28(dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.44-3.39(m, 2H), 3.29-3.15(m, 2H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70(s, 2H), 2.54(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.21(m, 1H), 2.05(d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.44-1.32(m, 2H), 1.15-1.10(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.00(s, 3H) ppm.

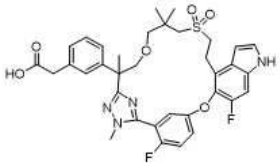
[3092] **실시예 68. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3093]

[3094] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)-하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-8, 0.98 g, 1.78 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)를 사용하여 표제 화합물(80 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37(s, 1H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.34-7.27(m, 3H), 7.17-7.14(m, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 6.52(s, 1H), 3.99(dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71(d, *J* = 2 Hz, 3H), 3.34-3.18(m, 4H), 3.00-2.92(m, 2H), 2.75(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.99(m, 1H), 1.66-1.63(m, 1H), 1.28-1.21(m, 4H), 1.08(s, 3H), 0.97(s, 3H) ppm.

[3095] **실시예 69. 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-8,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산**

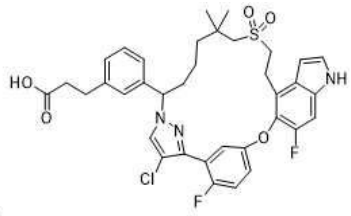


[3096]

[3097] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 2-((3-(2-(3-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸-3-(2-메틸하이드라진일)-3-옥소프로폭시)-2,2-디메틸프로필)-술포닐)아세테이트(중간체 92, 1.7 g, 3.3 mmol)를 교환하고 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14)와 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-3, 1.8 g, 3.6 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물(98 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.98분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.49-7.39(m, 2 H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.12(m, 4 H), 7.09(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98(dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.59(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.51(s, 2H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.17(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.91(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.61(dd, *J* = 19.6, 13.2 Hz, 2H), 1.74(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.96(s, 3H) ppm.

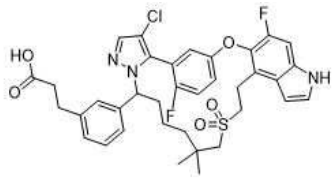
[3098] **실시예 70. 3-[3-(3-클로로-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아**

자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산



[3099]

[3100] **실시예 71. 3-[3-(3-클로로-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산**



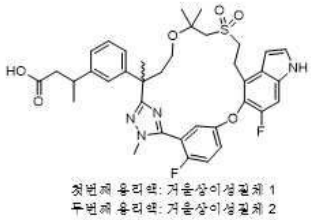
[3101]

[3102] 단계 B에서 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 52)과 5-(3-(4-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-4-비닐-1H-인돌(중간체 93, 1.6 g, 3.79 mmol)을 교환하여, 실시예 22에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 F)를 사용하여 표제 화합물을 혼합물로 제조하였고, 이를 prep-HPLC를 사용하여 마지막 단계에서 분리하였다. 첫번째 용리액을 화합물 70(11 mg, 백색 고체)으로 지정하였다. 두번째 용리액을 화합물 71(4 mg, 백색 고체)로 지정하였다.

[3103] 화합물 70: MS(ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.13분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.66(s, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 2H), 7.23-7.18(m, 3H), 7.15-7.12(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34(dd, *J* = 2.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.41(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 2.90(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 2.57(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35-2.30(m, 1H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.44-1.32(m, 3H), 1.24-1.14(m, 2H), 1.12(s, 3H), 1.02(s, 3H) ppm.

[3104] 화합물 71: MS(ESI): 696 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.11분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.58(s, 1H), 7.26(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.11(m, 6H), 7.06(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76-6.73(m, 1H), 6.50(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.95(q, *J* = 4.0 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.37-3.24(m, 2H), 3.18-2.99(m, 2H), 2.91(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.82(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.80(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25-2.19(m, 1H), 1.89-1.83(m, 1H), 1.53-1.46(m, 1H), 1.24-1.10(m, 5H), 1.07(s, 3H), 0.9(s, 3H) ppm.

[3105] **실시예 72. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-부탄산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3106]

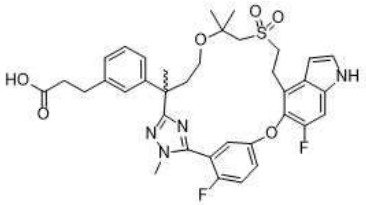
[3107] 실시예 1의 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)부타노에이트(중간체 45-9, 3.97 g, 8.4

mmol)를 교환하여, 실시예 1에 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 1의 상응하는 단계 G에서 수득한 라세믹 산 혼합물(690 mg)을 Thar SFC-80 기기 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(40 mL)에 690 mg 용해; 주입 부피: 1.2 mL; 이동상: 70:30 이산화탄소/이소프로필 알코올(첨가물로서 0.1% 트리플루오르아세트산); 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.5분. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리 이성질체를 화합물 72A(270 mg, 40%, 백색 고체)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리 이성질체를 화합물 72B(263 mg, 38%, 백색 고체)로 지정하였다.

[3108] 화합물 72A: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38(m, 2H), 7.35(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.10(m, 1H), 7.05-6.95(m, 3H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 3H), 3.71-3.65(m, 1H), 3.49-3.30(m, 4H), 3.22-3.09(m, 4H), 2.43(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.11-2.06(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.26(d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.15(m, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100%.

[3109] 화합물 72B: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 012).: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38(m, 2H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09(m, 1H), 7.05-6.95(m, 3H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 3H), 3.71-3.65(m, 1H), 3.49-3.30(m, 4H), 3.22-3.09(m, 4H), 2.43(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.11-2.06(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.26(d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.20-1.15(m, 3H) ppm. 키랄 HPLC: 100%

[3110] **실시예 73. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



첫번째 용리액: 거울상이성질체 1
두번째 용리액: 거울상이성질체 2

[3111]

[3112] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)-하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(4-((1-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-10, 2.3 g, 4.35 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 라세믹 혼합물을 SFC-80(Thar, Waters) 및 다음 조건을 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(15 mL)에 360 mg 용해; 주입 부피: 0.6 mL; 용리액: 70:30 CO_2/이소프로판올(첨가물로서 0.1% 트리플루오로아세트산); 유속: 80 g/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 280 nm; 순환 시간: 3.0분. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리 이성질체를 화합물 73A(71.1 mg, 20%, 백색 고체)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리 이성질체를 화합물 73B(81.2 mg, 22%, 백색 고체)로 지정하였다.

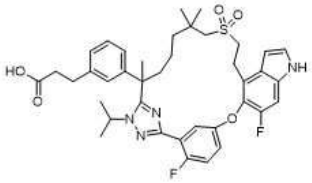
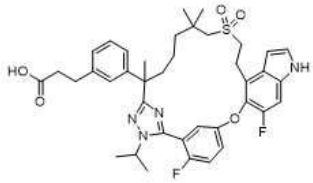
[3113] 화합물 73A: MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 021). 키랄 HPLC: 100%. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.38(m, 2H), 7.35(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.10(m, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.95(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.71-3.65(m, 1H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.19-3.07(m, 3H), 2.81(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.25(s, 3H) ppm.

[3114] 화합물 73B: MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 021). 키랄 HPLC:

100%. VL-1-HO1053-P2: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.37(m, 2H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09(m, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.95(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.71-3.65(m, 1H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.19-3.07(m, 3H), 2.81(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.25(s, 3H) ppm.

[3115] **실시예 74. 3-[3-(22,28-디플루오로-4-이소프로필-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산 및**

[3116] **실시예 75. 3-[3-(22,28-디플루오로-3-이소프로필-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

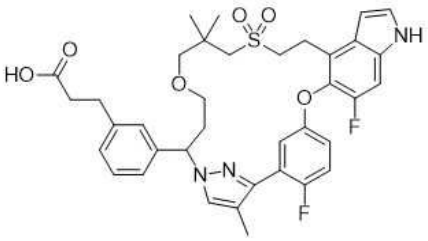
[3117]  

[3118] 건조 N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 메틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트(화합물 63A 및 화합물 63B의 혼합물의 메틸 에스테르, 90 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 tert-부톡사이드(15 mg, 13 mg)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 2-요오도프로판(13 μL)으로 처리하고 밤새 교반하였다. 용액에 2-요오도프로판 추가 20 μL를 첨가하고 실온에서 2일 이상 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 위치이성질체 메틸 에스테르 혼합물(56 mg)을 수득하였다. 메틸 에스테르 혼합물을 Prep-HPLC로 분리하였다. 첫번째 용리액(15 mg, 16%)을 추가로 가수분해하여 화합물 74(13.2 mg, 90%)를 수득하였다. 두번째 용리액(18 mg, 19%)을 추가로 가수분해하여 화합물 75(16 mg, 90%)를 수득하였다. 둘 다 실시예 6의 단계 F에 기재된 동일한 조건을 활용하였다.

[3119] 화합물 74: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.24분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.68(dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 3H), 7.16-7.11(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.94(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.47(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91(t, *J* = 7.2 Hz, 2H)), 2.78-2.71(m, 2H), 2.57(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.62-1.50(m, 1H), 1.37-1.24(m, 4H), 1.08-0.98(m, 12H) ppm.

[3120] 화합물 75: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.24분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.31(m, 3H), 7.22(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.52-4.45(m, 1H), 3.41-3.37(m, 2H), 3.30-3.15(m, 2H), 2.94-2.77(m, 4H), 2.52(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62-1.55(m, 1H), 1.51(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.31(m, 2H), 1.22-1.16(m, 1H), 1.09(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm.

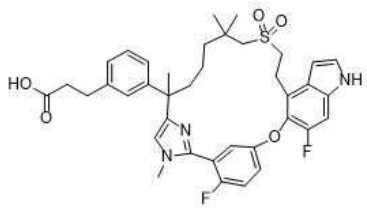
[3121] **실시예 76. 3-[3-(23,29-디플루오로-3,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-9,25-디옥사-13λ6-티아-5,20,31-트리아자펜타사이클로[24.3.1.12,5.016,24.017,21]헨트리아콘타-1(30),2(31),3,16,18,21,23,26,28-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3122]

[3123] 단계 A에서 에틸 3-(3-(1-브로모-6-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-5,5-디메틸헥실)페닐)-프로파노에이트(중간체 54-1)와 에틸 3-(3-(1-브로모-3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)티오)-2,2-디메틸프로폭시)프로필)페닐)프로파노에이트(중간체 54-6, 1.4 g, 2.78 mmol)를 교환하고 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 21)과 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 24, 1.4 g, 2.78 mmol)을 교환하여, 실시예 24에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물(35.3 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.41(s, 1H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.11(m, 7H), 6.95(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.58(dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.50-3.44(m, 1H), 3.40-3.35(m, 4H), 3.19-3.14(m, 1H), 3.11-3.06(m, 2H), 2.94(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.90-2.82(m, 3H), 2.66-2.53(m, 3H), 2.33-2.28(m, 1H), 2.03(d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.13(s, 3H), 1.03(s, 3H) ppm.

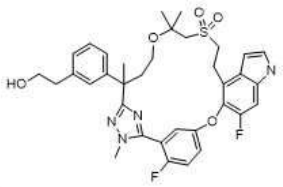
[3124] **실시예 77. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3125]

[3126] 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미다미드(중간체 10-3)와 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)-N-메틸벤즈이미다미드(중간체 90, 2.2 g, 6.72 mmol)를 교환하여, 실시예 27에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)를 사용하여 표제 화합물(260 mg)을 고체로 제조하였다. MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.49분; 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.56(s, 1 H), 7.41-7.39(m, 2 H), 7.37-7.36(m, 1 H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 3H), 6.60(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.47-3.34(m, 2 H), 3.33-3.26(m, 2 H), 3.02(q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.90(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18-2.03(m, 2H), 1.65(s, 3H), 1.63-1.59(m, 1H), 1.46-1.24(m, 3H), 1.21(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm.

[3127] **실시예 78. 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-에탄올**

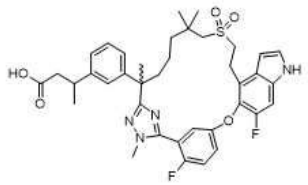


[3128]

[3129] 보란-테트라하이드로푸란(1 M, 5 mL, 5 mmol)의 교반된 용액에 2-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아

콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]아세트산(실시예 5, 50 mg, 73 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물(25 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 과도하게 감소된 인돌린 생성물로 오염된 표제 화합물을 수득하였다. 불순한 생성물을 Prep-HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(20.2 mg, 41%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 665 *m/z* $[M+H]^+$. 실온: 2.00분(LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.38(m, 2H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.09(m, 1H), 7.04-6.96(m, 3H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.71-3.65(m, 3H), 3.44-3.37(m, 3H), 3.30-3.27(m, 1H), 3.19-3.13(m, 1H), 3.09(d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.73(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.13-2.03(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.25(s, 3H) ppm.

[3130] **실시예 79. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]부탄산의 거울상이성질체 1 및 2**

[3131] 

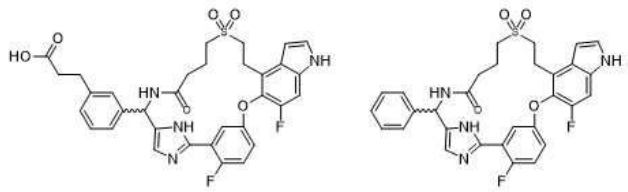
[3132] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)부타노에이트(중간체 45-11, 2.9 g, 5.36 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로 제조하였다. 실시예 1의 상응하는 단계 F에서 수득한 라세믹 산 혼합물(480 mg)을 기기 SFC-80(Thar, Waters)을 사용하여 다음 조건으로 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(0.2% 메탄올 암모니아) = 75/25; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 230 nm; 순환 시간: 6.5분; 샘플 용액: 35 mL 메탄올에 480 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 79A(116 mg, 24%)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 79B(154 mg, 32%)로 지정하였다.

[3133] 화합물 79A: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.91분; 순도: 99%(LC-MS 방법 021); ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35(m, 2H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20-7.16(m, 2H), 7.10(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.44-3.38(m, 4H), 3.13-3.07(m, 2H), 2.86(dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.44-2.37(m, 2H), 2.23-2.16(m, 1H), 1.81-1.76(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.63-1.56(m, 1H), 1.39-1.30(m, 2H), 1.25-1.20(m, 1H), 1.16(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08(d, *J* = 4.0 Hz, 6H) ppm.

[3134] 화합물 79B: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.91분; 순도: 98%(LC-MS 방법 021); ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35(m, 2H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20-7.16(m, 2H), 7.10(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.04-7.02(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.44-3.35(m, 4H), 3.13-3.07(m, 2H), 2.86(dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.44-2.35(m, 2H), 2.23-2.16(m, 1H), 1.85-1.78(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.63-1.56(m, 1H), 1.39-1.30(m, 2H), 1.26 - 1.20(m, 1H), 1.16(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08(d, *J* = 3.6 Hz, 6H) ppm.

[3135] **실시예 80. 3-[3-[22,28-디플루오로-8,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및**

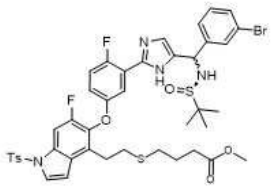
[3136] **실시예 81. 22,28-디플루오로-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30 테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 거울상이성질체 1**



중간체 98B 의 부분입체이성질체 1 에서 유도

[3137]

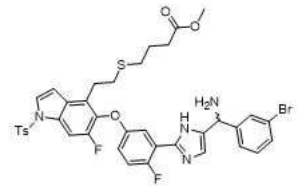
[3138] *메틸 4-((2-(5-(3-(5-((R)-(3-브로모페닐)(((R)-tert-부틸술피닐)아미노)-메틸)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)부타노에이트의 부분입체이성질체 1(중간체 98B의 부분입체이성질체 1에서 유도)*



[3139]

[3140] 단계 A: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 (R)-N-((3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드(중간체 98B, 800 mg, 1.03 mmol)의 부분입체이성질체 1 및 아조비스이소부티로니트릴(50 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 메틸 4-메르캅토부타노에이트(415 mg, 3.1 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 내지 1/3)로 정제하여 표제 화합물(421 mg, 45%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 913 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.03분; 순도: >99%(LC-MS 방법 011).

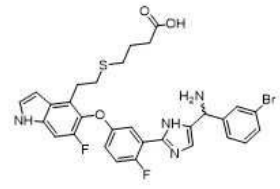
[3141] *메틸 4-((2-(5-(3-(5-(아미노(3-브로모페닐)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)부타노에이트의 거울상이성질체 1*



[3142]

[3143] 단계 B: 메탄올(6.00 mL) 중 단계 A 생성물(420 mg, 0.46 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산(4 M, 0.69 mL, 2.8 mmol) 중 수소 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축하여 표제 화합물(375 mg, 조질)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 809, 811 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.77분; 순도: 83%(LC-MS 방법 011).

[3144] *4-((2-(5-(3-(5-(아미노(3-브로모페닐)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)에틸)티오)부탄산의 거울상이성질체 1*

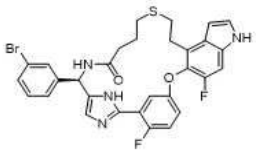


[3145]

[3146] 단계 C: 메탄올/물(3/1, 5 mL) 중 단계 B 생성물(375 mg, 0.29 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(195 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 1 N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(280 mg, 78%)을 황색 고체로 수득하

였다. MS(ESI): 641 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.14분; 순도: 83%(LC-MS 방법 011).

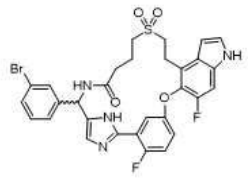
[3147] *6-(3-브로모페닐)-22,28-디플루오로-24-옥사-12-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 거울상이성질체 1*



[3148]

[3149] 단계 D: N,N-디메틸포름아미드(80 mL) 중 단계 C 생성물(270 mg, 0.4 mmol)의 교반된 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(323 mg, 1.7 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(227 mg, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/10)로 정제하여 표제 화합물(145 mg, 55%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 623, 625 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.92분; 순도: 83%(LC-MS 방법 011).

[3150] *6-(3-브로모페닐)-22,28-디플루오로-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 거울상이성질체 1*

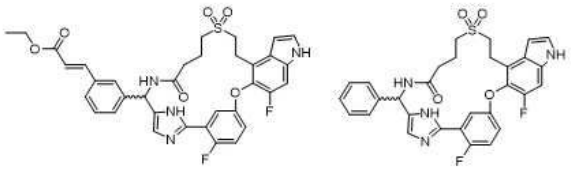


[3151]

[3152] 단계 E: 메탄올(14.5 mL) 중 단계 D 생성물(145 mg, 0.23 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%, 1.45 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(287 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(110 mg, 72%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 655, 657 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.83분; 순도: 79%(LC-MS 방법 011).

[3153] *에틸 (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-8,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로프-2-에노에이트의 거울상이성질체 1*

[3154] *및 22,28-디플루오로-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 분리할 수 없는 탈브롬화 생성물 거울상이성질체 1*

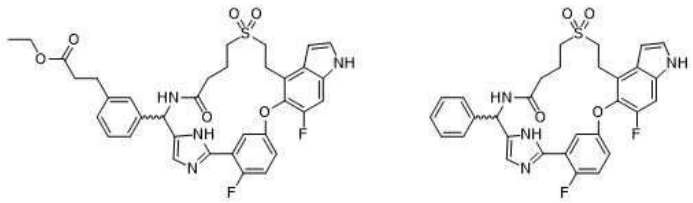


[3155]

[3156] 단계 F: N-메틸 피롤리디논(3 mL) 중 단계 E 생성물(110 mg, 0.17 mmol) 및 트리에틸아민(52 mg, 0.51 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 아크릴레이트(51 mg, 0.51 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트(4 mg, 0.2 mmol) 및 트리(2-메틸페닐)포스핀(11 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 아르곤 하에 16시간 동안 가열한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/12)로 정제하여 표제 화합물을 분리할 수 없는 혼합물(80 mg, 황색 고체)로 수득하였다. MS(ESI): 675 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.89분; 순도: 47%(LC-MS 방법 011)(헤크 커플링 생성물); MS(ESI): 577

m/z [M+H]$^+$; 체류 시간: 1.58분; 순도: 47%(LC-MS 방법 011)(탈브롬화 생성물).

[3157] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-8,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30 테트라자펜타사이클로[23.3.1.12, 5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔 6-일)페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1 및 22,28-디플루오로-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30 테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 분리할 수 없는 탈브롬화 생성물 거울상이성질체 1*

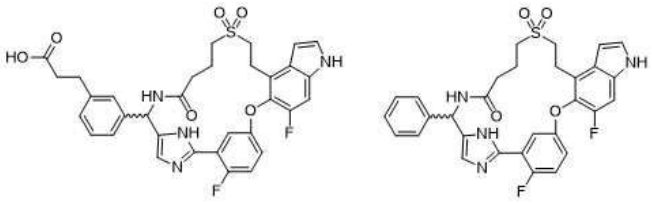


[3158]

[3159] 단계 G: 에탄올(3.0 mL) 중 단계 F 생성물(80 mg, 조질)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(10 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 하에 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 혼합물(50 mg, 조질)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 677 *m/z* [M+H]$^+$; 체류 시간: 1.78분; 순도: 40%(LC-MS 방법 011)(헤크 커플링 생성물).

[3160] *화합물 80: 3-[3-[22,28-디플루오로-8,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및*

[3161] *화합물 81: 22,28-디플루오로-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30 테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 거울상이성질체 1*



[3162]

[3163] 단계 H: 메탄올/ 물(3/1, 2.00 mL) 중 단계 G 생성물(50 mg, 조질)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(16 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 1M 염산을 사용하여 pH ~ 7로 산성화하고, 물(8 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 첫번째 용리액인 헤크 커플링 생성물을 화합물 80(18 mg, 38%, 백색 고체)으로 지정하였다. 두번째 용리액인 단계 F의 탈브롬화 생성물을 화합물 81(8.5 mg, 19%, 백색 고체)로 지정하였다.

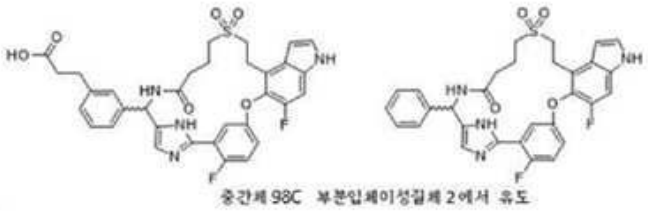
[3164] 화합물 80: MS(ESI): 649 *m/z* [M+H]$^+$; 체류 시간: 1.58분; 순도: >99%(LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.46(dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.34(m, 2H), 7.29-7.17(m, 7H), 6.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.10(s, 1H), 3.52-3.36(m, 4H), 3.03-2.95(m, 2H), 2.91(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.57(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20-2.00(m, 2H) ppm.

[3165] 화합물 81: MS(ESI): 577 *m/z* [M+H]$^+$; 체류 시간: 1.76분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.47(dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37-7.34(m, 5H), 7.32-7.19(m, 4H), 6.69(d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.12(s, 1H), 3.55-3.36(m, 4H), 3.03-2.88(m, 2H), 2.29(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.01(m, 2H) ppm.

[3166] **실시예 82. 3-[3-[22,28-디플루오로-8,12,12-트리옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이**

성질체 2 및

[3167] **실시예 83. 22,28-디플루오로-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12람다6-티아-3,7,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-8-온의 거울상이성질체 2**



중간체 98C 부분입체이성질체 2에서 유도

[3168]

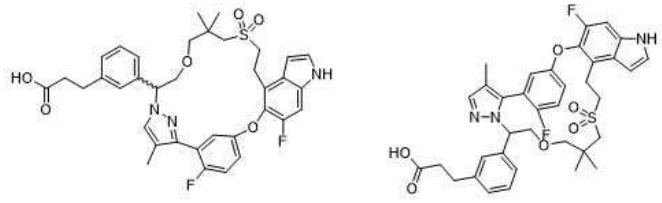
[3169] 단계 A에서 (R)-N-((3-브로모페닐)(2-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 부분입체이성질체 1(중간체 98B)과 부분입체이성질체 2(중간체 98C)를 교환하여, 실시예 80에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 헤크 커플링 생성물인 단계 H의 prep-HPLC의 첫번째 용리액, 거울상이성질체 2를 화합물 82(21.2 mg, 백색 고체)로 지정한다. 두번째 용리액, 탈브롬화 생성물의 거울상이성질체 2를 화합물 83(17.6 mg, 백색 고체)으로 지정한다.

[3170] 화합물 82: MS(ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.49분; 순도: 95%(214 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.15(m, 9H), 6.67(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.11(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.45(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.47-3.31(m, 4H), 2.91-2.76(m, 4H), 2.56(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28-2.25(m, 2H), 2.22-1.98(m, 2H) ppm.

[3171] 화합물 83: MS(ESI): 577 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.76분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.46(m,1H), 7.39-7.27(m, 9H), 6.71(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.15(s, 1H), 3.51-3.35(m, 4H), 3.01-2.93(m, 2H), 2.31(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20-2.08(m, 2H) ppm.

[3172] **실시예 84. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-8,24-디옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2와**

[3173] **실시예 85. 3-[3-(23,29-디플루오로-3,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-9,25-디옥사-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산**



[3174]

[3175] 단계 B에서 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 52)과 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(4-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 24, 3.3 g 5.87 mmol)을 교환하고 에틸 3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(실시예 22의 단계 A 생성물)와 에틸 3-(3-(2-(3-메르캅토-2,2-디메틸프로폭시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)페닐)프로파노에이트(중간체 33, 6.56 g, 14.7 mmol)를 교환하여, 실시예 22에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 단계 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 2개의 위치이성질체를 역상 prep-HPLC를 사용하여 단계 F에서 분리한다. 두번째 피크(136 mg)를 화합물 85로 지정한다. 첫번째 피크는 라세믹 혼합물(150 mg)이며, 이를 실시예 22의 단계 G에서와 같은 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 84A(34.7 mg, 23%)로 지정한다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 84B(34.3 mg, 23%)로 지정한다.

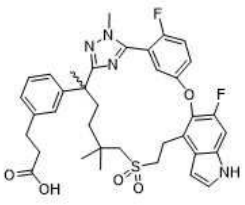
[3176] 화합물 85: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.04분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}HNMR(400

MHz, DMSO-d6): δ 11.43(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.50(s,1H), 7.46(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.36(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.23-7.15(m, 4H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.57(s, 1H), 5.10(dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 4.10(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.82-3.78(m, 1H), 3.38-2.99(m, 7H), 2.94(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.78(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm.

[3177] 화합물 84A: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.08분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17(brs, 1H), 11.38(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.21-7.14(m, 4H), 7.09-7.07(m, 1H), 6.93(dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 5.55(dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09(t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.72(dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.29(m, 3H), 3.12(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.06(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50-2.45(m, 2H), 1.94(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm.

[3178] 화합물 84B: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.08분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(VL-1-HJ1127-Me-P1)(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17(brs, 1H), 11.38(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.21-7.14(m, 4H), 7.09-7.07(m, 1H), 6.93(dt, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 5.55(dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09(t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.72(dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.29(m, 3H), 3.12(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.06(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.77(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50-2.45(m, 2H), 1.94(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.83(s, 3H) ppm.

[3179] **실시예 86. 3-[3-(21,27-디플루오로-3,6,9,9-테트라메틸-11,11-디옥소-23-옥사-11λ6-티아-3,4,18,29-테트라자펜타사이클로[22.3.1.12,5.014,22.015,19]노나코사-1(28),2(29),4,14,16,19,21,24,26-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

[3180] 

[3181] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(6-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헥산-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-12, 7.19 g, 15.2 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 1의 단계 H에 기재된 바와 같이 키랄 SFC로부터의 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 86A로 지정하고 두번째 용리액을 화합물 86B로 지정한다.

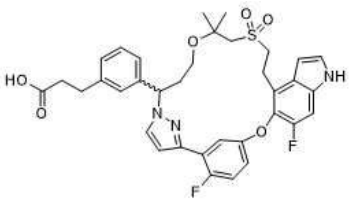
[3182] 화합물 86A: MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.74분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 028). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.29(m, 1H), 7.24(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.19(m, 1 H), 7.18(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 10.8 Hz,1H), 7.04(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.90(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.55(dd, *J* = 3.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.77(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.44-3.42(m, 1H), 3.36-3.22(m, 2 H), 3.19-3.09(m, 2H), 2.80(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.72(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12(dt, *J* = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 1.80(dt, *J* = 12.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.56(s, 3H), 1.27-1.19(m, 1H), 0.97-0.91(m, 1H), 0.94(s,3H), 0.91(s, 3H) ppm.

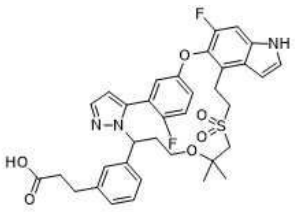
[3183] 화합물 86B: MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.74분; 순도: 95%(214 nm); (LC-MS 방법 028). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.42(m, 1H), 7.36(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.32(m, 1 H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 10.8 Hz,1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.02(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67(dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.58-3.51(m, 1H), 3..48-3.37(m, 2 H), 3.31-3.21(m, 2H), 2.90(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.84(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24(dt, *J* = 11.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.92(dt, *J* = 12.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.68(s, 3H), 1.42-1.31(m, 1H), 1.11-0.99(m, 1H),

1.06(s,3H), 1.04(s, 3H) ppm.

[3184] **실시예 87. 3-[3-(22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12람다6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2와**

[3185] **실시예 88. 3-[3-(23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-10,25-디옥사-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로판산**





[3186]

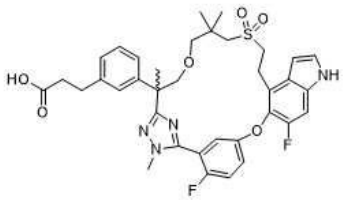
[3187] **실시예 22**의 단계 B에서 에틸 3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)-페닐)프로파노에이트(실시예 22의 단계 A 생성물)와 에틸 3-(3-(3-((1-메르캅토-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)페닐)프로파노에이트(중간체 33-1, 1.3 g, 3.06 mmol)를 교환하고 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 52)과 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-4-비닐-1H-인돌(중간체 52-1, 1.3 g, 3.06 mmol)을 교환하여, 실시예 22에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 에틸 에스테르로서 위치이성질체는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 실시예 22의 상응하는 단계 D에서 분리할 수 있었다. 두번째 피크(98 mg)는 실시예 22의 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 88(36 mg, 백색 고체)을 수득하였다. 라세믹 혼합물로서 첫번째 피크(140 mg)를 실시예 22의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 먼저 상응하는 산(96 mg)으로 가수분해한 다음, 키랄 SFC 분리에 적용하였다. SFC-150(Waters) 기기 및 다음 분리 조건을 사용한 키랄 SFC 분리: 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 이소프로필 알코올(첨가물로서 0.1% 트리플루오로아세트산) = 65/35; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.5분; 샘플 용액: 15 mL 메탄올에 96 mg 용해. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 87A(27.8 mg)로 지정한다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 87B(24.3 mg)로 지정한다.

[3188] 화합물 88: MS(ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.80분; 순도: >99%(254 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.66(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.33(m, 3H), 7.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.70-6.66(m, 2H), 6.58(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 6.56(t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46-6.43(m, 1H), 6.07(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.28(dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.31-3.25(m, 3H), 3.02(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.91-2.72(m, 5H), 2.50-2.46(m, 2H), 2.43-2.37(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H), 1.20(s, 3H), 1.04(s, 3H) ppm.

[3189] 화합물 87A: MS(ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.87분; 순도: 99%(254 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53(m, 2H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.21-7.16(m, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.99(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69(dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 5.35(dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.52-3.35(m, 4H), 3.19-3.10(m, 2H), 3.04(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97(d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.84(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.47(m, 3H), 2.10-2.02(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.20(s, 3H) ppm.

[3190] 화합물 87B: MS(ESI): 664 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.87분; 순도: 99%(254 nm); (LC-MS 방법 012): ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.53(m, 2H), 7.36(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 7.06(s, 1H), 6.99(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69(dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.35(dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.52-3.37(m, 4H), 3.19-3.10(m, 2H), 3.04(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97(d, *J* =14.8 Hz, 1H), 2.84(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.48(m, 3H), 2.09-2.01(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.20(s, 3H) ppm.

[3191] **실시예 89. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-8,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



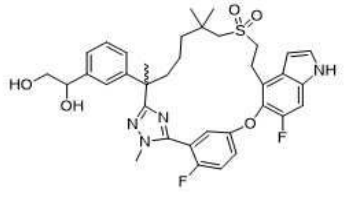
[3192]

[3193] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(3-(3-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소프로판-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-13, 3.3 g, 6.24 mmol)를 교환하여, **실시예 1**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. **실시예 1**의 상응하는 단계 G에서 수득한 라세믹 혼합물(500 mg)을 Gilson-281 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 prep-HPLC에 적용하였다: 컬럼: IG 30*250, 5 μm; 이동상: n-헥산(0.1% 포름산): 에탄올(0.1% 포름산) = 80:20; 유속: 50 mL/분; 주입 당 실행 시간: 6.3분; 주입: 0.4 mL; 샘플 용액: 30 mL 메탄올에 500 mg. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 89A(150 mg)로 지정하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 89B(110 mg)로 지정하였다.

[3194] 화합물 89A: MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.00분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 012): ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.47-7.45(m, 1H), 7.41(t, *J* = 7.6 Hz ,1H), 7.34(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09(s, 1 H), 7.06(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99(dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.70(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.58(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.50-3.44(m, 2H), 3.17(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.93(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.59(m, 2H), 2.52(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.73(s, 3 H), 0.97(s, 6H) ppm.

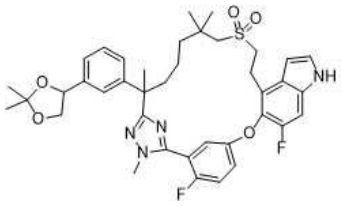
[3195] 화합물 89B: MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.00분; 순도: >99%(214 nm); ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.48-7.45(m, 1H), 7.41(t, *J* = 7.2 Hz ,1H), 7.34(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.06(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99(dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50-3.44(m, 2H), 3.17(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.93(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.59(m, 2H), 2.52(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.74(s, 3 H), 0.97(s, 6 H) ppm.

[3196] **실시예 90. 1-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]에탄-1,2-디올의 부분입체이성질체 1 및 2**



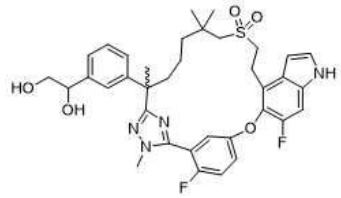
[3197]

[3198] *6-[3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐]-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12-디옥사이드*



[3199]

[3200] 단계 A: 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 2-((6-(3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45-14, 1.5 g, 2.85 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물(280 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.00분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 011).



[3201]

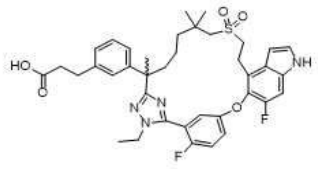
[3202] 단계 B: 메탄올(15 mL) 중 단계 A 생성물(260 mg, 0.362 mmol)의 교반된 용액에 염산(1 M, 1.81 mL, 1.81 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 제거하였다. 수성 잔류물을 물(10 mL)로 희석하였다. 형성된 백색 침전물을 여과하여 수집하고 건조시켜 표제 화합물(180 mg, 73.3%)을 수득하였다. MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.94분; 순도: 96%(214 nm); (LC-MS 방법 011).

[3203] 위의 라세믹 혼합물(180 mg)을 Gilson-281 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 prep-HPLC에 적용하였다: 컬럼: AD 20*250, 10 μm; 이동상: n-헥산(0.1% 디에틸아민): 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 80:20; 유속: 50 mL/분; 주입 당 실행 시간: 25분; 주입: 1 ml; 샘플 용액: 15 mL 메탄올에 180 mg. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 90A(41 mg, 23%)로 지정하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 90B(36 mg, 20%)로 지정하였다.

[3204] 화합물 90A: MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.94분; 순도: 97%(214 nm); (LC-MS 방법 11): ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.32(m, 3H), 7.26-7.18(m, 5H), 7.11- 7.08(m, 1H), 6.64(dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.63(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.57 -3.55(m, 2H), 3.42- 3.37(m, 2H), 3.30-3.17(m, 2H), 2.92(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.79(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.18(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62-1.55(m, 1H), 1.36-1.30(m, 1H), 1.22-1.17(m, 1H), 1.09(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.95-0.90(m, 1H) ppm.

[3205] 화합물 90B: MS(ESI): 679 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.94분; 순도: 97%(214 nm); (LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.32(m, 3H), 7.26-7.18(m, 5H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.64(dd, *J* = 3.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.64(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.57 -3.55(m, 2H), 3.42- 3.37(m, 2H), 3.30-3.17(m, 2H), 2.92(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.20(t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90- 1.82(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62-1.55(m, 1H), 1.36-1.30(m, 1H), 1.22-1.17(m, 1H), 1.09(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.95-0.90(m, 1H) ppm.

[3206] **실시예 91. 3-[3-(3-에틸-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸 -12,12-디옥소-24-옥사-12람다6 -티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20] 트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



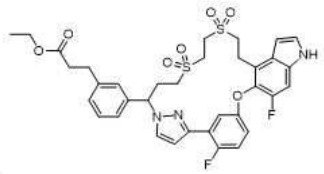
[3207]

[3208] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-1-(2-에틸하이드라진일)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-15, 1.576g, 3.2 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 라세믹 표제 화합물(223 mg)을 백색 고체로 제조하였다. 이 라세믹 혼합물(223 mg)을 Gilson-281 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 prep-HPLC에 적용하였다: 컬럼: IG 20*250, 10 μm; 이동상 : n-헥산(0.1% 포름산): 에탄올(0.1% 포름산) = 85:15; 유속 : 40 ml/분; 주입당 실행 시간: 25분; 주입: 0.6 ml; 샘플 용액: 15 mL 메탄올에 223 mg. 최종 생성물은 산에 민감하므로, 수집한 분획을 트리에틸아민으로 염기성화한 다음 농축하였다. 농축 후, 트리에틸아민을 산 세척하여 제거한 후, 물로 완전히 세척하였다. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 91A(40 mg, 23%)로 지정하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 91B(35 mg, 20%)로 지정하였다.

[3209] 화합물 91A: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.91분; 순도: 98%(214 nm); (LC-MS 방법 011). 키랄-HPLC 순도: 100%. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33(m, 3H), 7.23(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.18(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.16(q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.24-3.19(m, 2H), 2.96(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.85-2.81(m, 3H), 2.52(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.14(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.41(t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.31(m, 1H), 1.25-1.19(m, 1H), 1.09(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm.

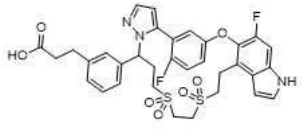
[3210] 화합물 91B: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.91분; 순도: 97%(214 nm); (LC-MS 방법 011). 키랄-HPLC 순도: 98%. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33(m, 3H), 7.23(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.18(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15(dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.04(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.16(q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.24-3.19(m, 2H), 2.96(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85-2.80(m, 3H), 2.52(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.14(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.41(t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.31(m, 1H), 1.25-1.19(m, 1H),), 1.09(s, 3H), 1.07(s, 3H) ppm.

[3211] **실시예 92. 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9람다6,12람다6-디티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트**



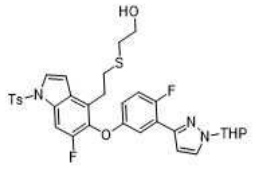
[3212]

[3213] **실시예 93. 3-[3-(22,28-디플루오로-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9람다6, 12람다6-디티아-5,19,30 트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30), 3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



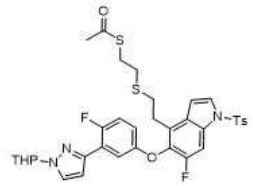
[3214]

[3215] *2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에탄-1-올*

[3216] 

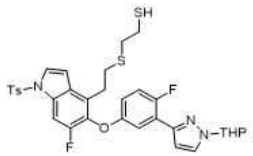
[3217] 단계 A: 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-4-비닐-1H-인돌(중간체 87B, 4 g, 6.95 mmol) 및 아조비스이소부티로니트릴(228 mg, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 2-술파닐에탄올(1.63 g, 21 mmol)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/2)로 정제하여 표제 화합물(3.8 g, 83%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 654 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.26분; 순도: 85%(214 nm); (LC-MS 방법 011).

[3218] *S-(2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에틸) 에탄티오에이트*

[3219] 

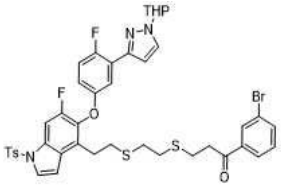
[3220] 단계 B: 테트라하이드로푸란(40 mL) 중 트리페닐포스핀(4.57 g, 17.4 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트(3.53 g, 17.4 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 단계 A 생성물(3.8 g, 5.8 mmol) 및 에탄티오 S-산(1.33 g, 17.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 9/1 내지 3/1)로 정제하여 표제 화합물(3.6 g, 87%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.79분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[3221] *2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에탄-1-티올*

[3222] 

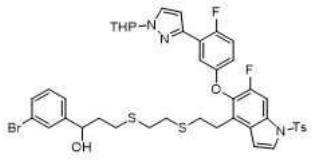
[3223] 단계 C: 메탄올 중 단계 B 생성물(3.6 g, 5.1 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 메톡사이드(0.82 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 1/2)로 정제하여 표제 화합물(3.3 g, 97%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.34분; 순도: 77%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[3224] *1-(3-브로모페닐)-3-((2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에틸)티오)프로판-1-온*

[3225] 

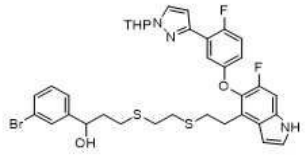
[3226] 단계 D: 아세톤(30 mL, 0.5 mL 물 함유) 중 단계 C 생성물(3.7 g, 5.5 mmol)의 교반된 용액에 1-(3-브로모페닐)프로프-2-엔-1-온(2.33 g, 11 mmol) 및 트리-*n*-부틸포스핀(1.12 g, 5.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 150 mL에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 수득한 조질 표제 화합물(3.8 g, 황색 오일)을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 880, 882 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.82분; 순도: 20%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[3227] *1-(3-브로모페닐)-3-((2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에틸)티오)프로판-1-올*

[3228] 

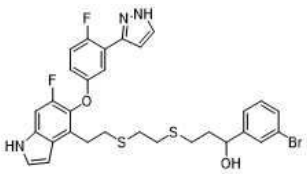
[3229] 단계 E: 메탄올(50 mL) 중 단계 D 생성물(3.3 g, 조질)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 나트륨 보로하이드라이드(356 mg, 9.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드(100 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(3.4 g, 조질)을 황색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 882, 884 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.84분; 순도: 18%(214 nm); (LC-MS 방법 011).

[3230] *1-(3-브로모페닐)-3-((2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에틸)티오)프로판-1-올*

[3231] 

[3232] 단계 F: 메탄올(30 mL) 중 단계 E 생성물(3.4 g, 조질)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(810 mg, 20 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 교반한 다음, 물(150 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2∶1)로 정제하여 표제 화합물(660 mg, 3 단계의 17%)을 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 728, 730 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.11분; 순도: 87%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[3233] *1-(3-브로모페닐)-3-((2-((2-(6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1H-인돌-4-일)에틸)티오)에틸)티오)프로판-1-올*

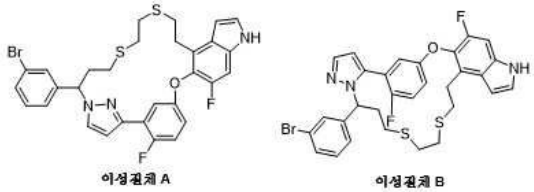
[3234] 

[3235] 단계 G: 에탄올(15 mL) 중 단계 F 생성물(600 mg, 0.82 mmol)의 교반된 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(425 mg, 2.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고 에틸 아세

테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2\1)로 정제하여 표제 화합물(370 mg, 70%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 644, 646 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.99분; 순도: 83%(214 nm); (LC-MS 방법 011).

[3236] *이성질체 A: 6-(3-브로모페닐)-22,28-디플루오로-24-옥사-9,12-디티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25, 27-노나엔 및*

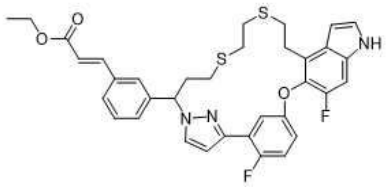
[3237] *이성질체 B: 7-(3-브로모페닐)-23,29-디플루오로-25-옥사-10,13-디티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔*



[3238]

[3239] 단계 H: 1,4-디옥산(15 mL) 중 단계 G 생성물(370 mg, 0.57 mmol)의 교반된 용액에 (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴(693 mg, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로파 반응기에서 40분 동안 가열하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 첫번째 용리액, 이성질체 A(120 mg, 황색 고체)를 수득하였다. MS(ESI): 626, 628 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.31분; 순도: 79%(254 nm); (LC-MS 방법 012). 그의 위치이성질체인 두번째 용리액, 이성질체 B(80 mg)를 또한 황색 고체로 분리하였다. MS(ESI): 626, 628 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.27분; 순도: 36%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

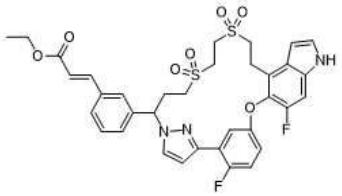
[3240] *에틸 (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-24-옥사-9,12-디티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로프-2-에노에이트*



[3241]

[3242] 단계 I: 디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중 단계 H 생성물의 이성질체 A(120 mg, 0.2 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(55 mg, 0.24 mmol), 세슘 카르보네이트(124 mg, 0.38 mmol) 및 [1,1'-비스-(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(16 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 10 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(77 mg, 62%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.26분; 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

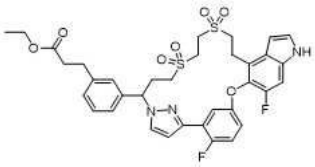
[3243] *에틸 (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9λ6,12λ6-디티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로프-2-에노에이트*



[3244]

[3245] 단계 J: 메탄올(8 mL) 중 단계 I 생성물(77 mg, 0.12 mmol)의 교반되고 냉각된 용액에 과산화수소(물 중 30%, 0.78 mL) 중 암모늄 몰리브데이트(154 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석하고, 물(15 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(66 mg, 79%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.99분; 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

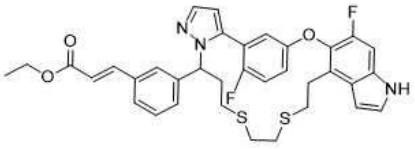
[3246] *화합물 92: 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9람다6,12람다6-디티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[3247]

[3248] 단계 K. 에탄올(5.0 mL) 중 단계 J 생성물(66 mg, 0.093 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(30 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 하에 1.5시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(57 mg, 86%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.99분; 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53(s, 1H), 7.41(dd, *J* = 5.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.31(m, 2H), 7.28-7.21(m, 2H), 7.17-7.11(m, 2H), 6.98(dt, *J* = 14.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.90-6.93(m, 2H), 6.77(dd, *J* = 4.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.72(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.39(dd, *J* = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.14(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.34-3.02(m, 8H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77-2.69(m, 1H), 2.59-2.50(m, 3H), 1.23(t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. 위치 화학은 NOESY ^{1}H NMR에 의해 확인하였다.

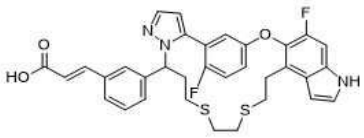
[3249] *에틸 (E)-3-[3-(23,29-디플루오로-25-옥사-10,13-디티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로-[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로프-2-에노에이트*



[3250]

[3251] 단계 L. 디옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL) 중 단계 H 생성물의 이성질체 B(80 mg, 0.13 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(35 mg, 0.16 mmol), 세슘 카르보네이트(83 mg, 0.25 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(10 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 10 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(50 mg)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.15분; 순도: 43%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

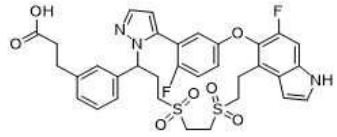
[3252] *(E)-3-[3-(23,29-디플루오로-25-옥사-10,13-디티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로-[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]프로프-2-엔산*



[3253]

[3254] 단계 M. 메탄올/ 물(3/1, 2.00 mL) 중 단계 L 생성물(50 mg, 조질)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(16 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하였다. 현탁액을 물(6 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(6 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(44 mg, 조질)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 618 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.92분; 순도: 57%(254 nm)(LC-MS 방법 011).

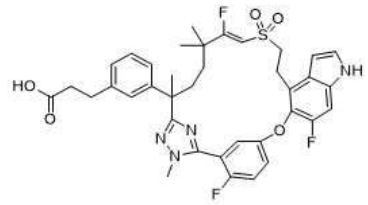
[3255] *화합물 93: 3-[3-(22,28-디플루오로-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9람다6, 12람다6-디티아-5,19,30 트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30), 3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[3256]

[3257] 단계 N. 단계 J 및 K에 기재된 것과 동일한 조건을 활용하여, 단계 M 생성물(44 mg, 0.07 mmol)을 백색 고체로서 표제 화합물(8 mg)로 전환하였다. MS(ESI): 684 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.67분; 순도: 95%(254 nm); (LC-MS 방법 017). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40(s, 1H), 7.64(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39-7.25(m, 5H), 7.19-7.11(m, 2H), 7.05(dd, *J* = 5.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.29(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.20(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.74(m, 2H), 3.61-3.18(m, 8H), 2.91-2.73(m, 4H), 2.60-2.54(m, 1H), 2.39-2.30(m, 1H) ppm. 위치 화학은 NOESY ^{1}H NMR에 의해 확인하였다.

[3258] **실시예 94. 3-[3-[(10Z)-10,22,28-트리플루오로-3,6,9,9-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,10,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판산**

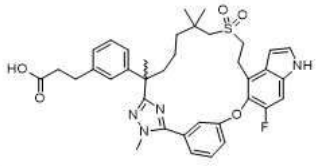


[3259]

[3260] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디플루오로-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-16, 1.15 g, 2.04 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 라세믹 표제 화합물(11 mg)을 백색 고체로 제조하였다. 탈수소플루오르화는 단계 D, 거대환화에서 시작하였다. 전반에 걸쳐, 염기를 사용한 임의의 단계는 결국 탈수소플루오르화 생성물만 수득하였다.

[3261] 화합물 94: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.86분; 순도: >99%(254 nm); (LC-MS 방법 013). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.50(m, 1H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.23(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.04(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.88(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69(dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.65(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.14(d, *J* = 34.0 Hz, 1H), 3.81(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.78-3.65(m, 2H), 3.44-3.40(m, 2H), 2.51-2.46(m, 1H), 2.33-2.17(m, 4H), 1.75- 1.72(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.38-1.25(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.04(s, 3H) ppm.

[3262] **실시예 95. 3-[3-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



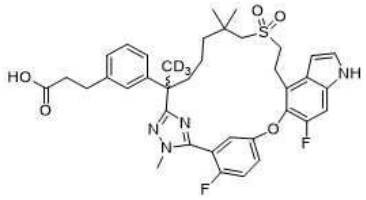
[3263]

[3264] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-프로파노에이트(중간체 45-17, 2.0 g, 4.0 mmol)를 교환하고 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14)와 메틸 3-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트(중간체 14-4, 1.3 g, 4 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 라세믹 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 1의 상응하는 단계 G에서 수득한 라세믹 산 혼합물(150 mg)을 다음 분리 조건 하에 SFC-80(Thar, Waters)을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: AS-H 20*250, 10 μm; 이동상: 이산화탄소/ 에탄올(첨가물로서 0.5% 메탄올 암모니아) = 45/55; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.2분; 주입: 3.0 ml; 샘플 용액: 35 mL 메탄올에 150 mg. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 95A(38 mg, 25%)로 지정하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 95B(42 mg, 28%)로 지정하였다.

[3265] 화합물 95A: MS(ESI): 673 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.06분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 011). 키랄-HPLC 순도: 100%. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.56(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.33(d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.64(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.44-3.38(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.84(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.74(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.52(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13(td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.83(td, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.56-1.45(m, 1H), 1.31-1.24(m, 1H), 1.15-1.07(m, 1H), 1.04(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.99-0.90(m, 1H) ppm.

[3266] 화합물 95B: MS(ESI): 673 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.06분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 011); ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.56(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.33(d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.64(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.44-3.38(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.84(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.74(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.52(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13(td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 1.83(td, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.56-1.45(m, 1H), 1.31-1.24(m, 1H), 1.15-1.07(m, 1H), 1.04(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.99-0.90(m, 1H) ppm.

[3267] **실시예 96. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3268]

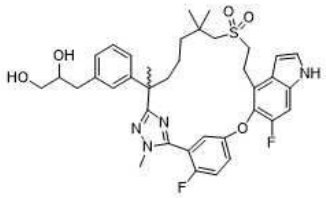
[3269] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)프로파노에이트(중간체 69-9, 2.0 g, 4.1 mmol)를 교환하여, 표제 화합물을 **실시예 6**에 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - F)에 따라 제조하고, 키랄 분리 및 에스테르

가수분해의 순서를 변경하였다. 실시예 6의 단계 E에서 라세믹 에스테르를 분리하는 대신, 실시예 6의 상응하는 단계 D로부터 현재 라세믹 에스테르 혼합물(450 mg, 0.62 mmol)을 단계 F에 기재된 바와 같이 먼저 상응하는 산(400 mg, 93%)으로 가수분해하였다. 그런 다음 생성된 라세믹 산(400 mg)을 다음 분리 조건 하에 Gilson-281을 사용하여 키랄 prep-HPLC에 적용하였다: 컬럼: IG 20*250 mm, 10 μm; 이동상: n-헥산(0.1% 포름산): 이소프로판올(0.1% 포름산) = 7:3; 유속: 15 mL/분; 주입 당 실행 시간: 26분; 주입: 0.6 mL; 샘플 용액: 25 mL 메탄올에 300 mg. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 96A(70 mg, 23%)로 지정한다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 96B(90 mg, 30%)로 지정한다.

[3270] 화합물 96A: MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.08분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 012). 키랄-HPLC 순도: 100%; ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.28(m, 2H), 7.26(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.01-6.95(m, 2H), 6.60(dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.82(d, *J* = 2.4Hz, 3H) 3.39-3.25(m, 2H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.24-3.13(m, 1H), 2.94(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.70(m, 3H), 2.47(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11(td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.78(td, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.64-1.48(m, 1H), 1.34-1.24(m, 3H), 1.04(s, 3H), 1.03(s, 3H) ppm.

[3271] 화합물 96B: MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.08분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.28(m, 2H), 7.26(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.01-6.95(m, 2H), 6.60(dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.82(d, *J* = 2.4Hz, 3H) 3.39-3.30(m, 2H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.24-3.13(m, 1H), 2.94(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.70(m, 3H), 2.47(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11(td, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.78(td, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.64-1.48(m, 1H), 1.34-1.24(m, 3H), 1.04(s, 3H), 1.03(s, 3H) ppm.

[3272] **실시예 97. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판-1,2-디올의 거울상이성질체 1 및 2**

[3273] 

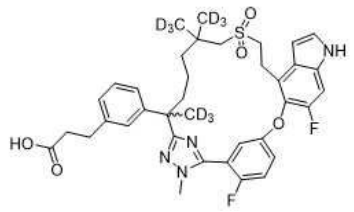
[3274] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45-14)와 에틸 2-((6-(3-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-메틸하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45-18, 3.8 g, 7.03 mmol)를 교환하여, 실시예 90에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 B)를 사용하여 단계 B의 라세믹 표제 화합물(500 mg)을 제조한 다음, 이를 Gilson-281 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 prep-HPLC 분리에 적용하였다: 컬럼: AD 20*250, 10 μm; 이동상: n-헥산(0.1% 디에틸아민) : 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 80:20; 유속 : 50 ml/분; 주입 당 실행 시간: 23분; 주입: 0.6 ml; 샘플 용액: 25 mL 메탄올에 500 mg. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 97A(78 mg, 16%)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 97B(98 mg, 20%)로 지정하였다.

[3275] 화합물 97A: MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.77분; 순도: 96%(214 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.36-7.32(m, 3 H), 7.23-7.16(m, 3 H), 7.10(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.78-3.75(m, 1 H), 3.50-3.38(m, 4 H), 3.30-3.19(m, 2 H), 1.85(dd, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.76(m, 2H), 2.66-2.63(m, 1H), 2.16(td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.90(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.59-1.57(m, 1H), 1.36-1.28(m, 1H), 1.22-1.17(m, 1H), 1.07(s, 3H),1.06(s, 3H),1.06-1.02(m, 1H) ppm.

[3276] 화합물 97B: MS(ESI): 693 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.77분; 순도: >99%(214 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) d 7.36-7.32(m, 3 H), 7.23-7.16(m, 3 H), 7.10(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.78-3.75(m, 1 H), 3.50-3.38(m, 4 H), 3.30-3.19(m, 2 H), 1.85(dd, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.80-2.76(m, 2H), 2.66-2.63(m, 1H), 2.16(td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.90(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.59-1.57(m, 1H), 1.36-1.28(m, 1H), 1.22-1.17(m, 1H), 1.07(s, 3H),1.06(s, 3H),1.06-1.02(m, 1H) ppm.

[3277] **실시예 98. 3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-6,10,10-트리스(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

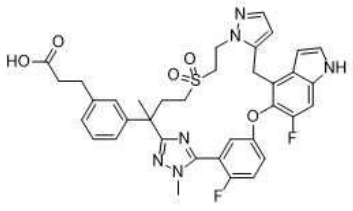
[3278] 

[3279] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(6-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)-6-(메틸-d3)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)-헵탄-2-일-1,1,1,7,7,7-d6)페닐)프로파노에이트(중간체 58-7, 1.3 g, 2.6 mmol)를 교환하여, 표제 화합물을 실시예 6에 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - F)에 따라 제조하고, 반응 순서를 약간 조정하였다. 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에스테르 혼합물(600 mg)을 실시예 6의 단계 G에 기재된 바와 같이 라세믹 산(400 mg, 0.57 mmol)으로 가수분해하였다. 라세믹 산을 다음 분리 조건 하에 Gilson-281을 사용하여 키랄 prep-HPLC에 적용하였다: 컬럼: IG 20*250 mm, 10 μm; 이동상: *n*-헥산(0.1% 포름산): 이소프로판올(0.1% 포름산) = 7:3; 유속: 15 mL/분; 주입 당 실행 시간: 26분; 주입: 1.5 mL; 샘플 용액: 40 mL 메탄올에 400 mg. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 98A(120 mg, 30%)로 지정한다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 98B(120 mg, 30%)로 지정한다.

[3280] 화합물 98A: MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.38분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 014). 키랄-HPLC 순도: >99%; ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31(m, 3H), 7.23(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.63(dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.44-3.33(m, 3H), 3.26-3.18(m, 1H), 2.98(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.75(m, 3H), 2.51(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16(dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81(dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.40-1.29(m,1H), 1.24-1.15(m, 1H), 1.08-0.97(m, 1H) ppm.

[3281] 화합물 98B: MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.38분; 순도: 99%(214 nm); (LC-MS 방법 014). 키랄-HPLC 순도: >99%; ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31(m, 3H), 7.23(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.63(dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.44-3.33(m, 3H), 3.26-3.18(m, 1H), 2.98(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.75(m, 3H), 2.51(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16(dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.81(dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.40-1.29(m,1H), 1.24-1.15(m, 1H), 1.08-0.97(m, 1H) ppm.

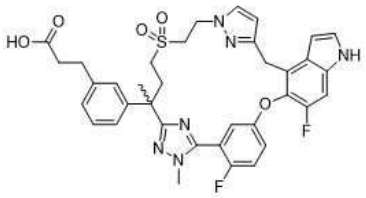
[3282] **실시예 99. 3-[3-(25,31-디플루오로-3,6-디메틸-9,9-디옥소-27-옥사-9λ6-티아-3,4,12,13,22,33-헥사자헥사사이클로[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]트리트리아콘타-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-운데카엔-6-일)페닐]프로판산**



및

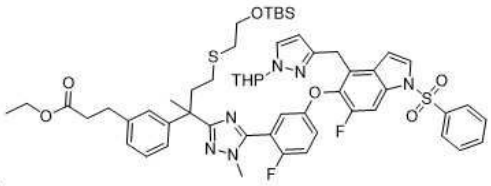
[3283]

[3284] **실시예 100. 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6-디메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9λ6-티아-3,4,12,21,32,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3285]

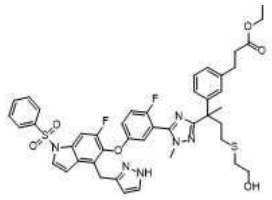
[3286] *에틸 3-(3-(4-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-(페닐술포닐)-4-((1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)부탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[3287]

[3288] 단계 A: 피리딘(40 mL) 중 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-(페닐술포닐)-4-((1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-5, 2.5 g, 4 mmol)의 교반된 용액에 에틸 3-(3-(5,12,12,13,13-펜타메틸-4-옥소-11-옥사-8-티아-2,3-디아자-12-실라테트라데칸-5-일)페닐)프로파노에이트(중간체 103, 2.0 g, 4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(5.0 g)을 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 1053 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 3.31분; 순도: 90%(254 nm).

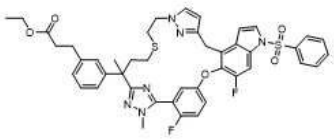
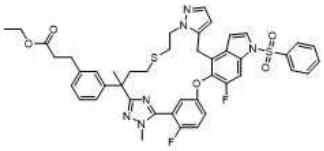
[3289] *에틸 3-(3-(2-(5-(5-((4-((1H-피라졸-3-일)메틸)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-((2-하이드록시에틸)티오)부탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[3290]

[3291] 단계 B: 디클로로메탄(20 mL) 중 단계 A 생성물(5.0 g, 조질)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(4.87 g, 42.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 에탄올(40 mL)에 재용해시킨 다음, 나트륨 카르보네이트(4.53 g, 42.7 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 27% 2 단계)을 수득하였다. MS(ESI): 855 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.18분; 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

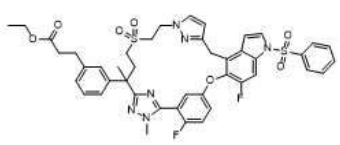
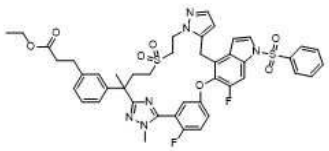
[3292] *에틸 3-[3-[21-(벤젠술포닐)-24,30-디플루오로-3,6-디메틸-26-옥사-9-티아-3,4,12,21,32,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트 및 그의 위치 이성질체 에틸 3-[3-[22-(벤젠술포닐)-25,31-디플루오로-3,6-디메틸-27-옥사-9-티아-3,4,12,13,22,33-헥사자헥사사이클로[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]트리트리아콘타-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-운데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 혼합물*

[3293]

[3294] 단계 C: 밀봉 튜브에서 디옥산(20 mL) 중 단계 B 생성물(300 mg, 0.035 mmol)의 탈기된 용액에 시아노메틸(트리페닐)포스포늄 브로마이드(1.05 mmol, 317 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 150℃에서 마이크로파에 의해 50분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 분리할 수 없는 혼합물(100 mg, 34%)로 수득하였다. MS(ESI): 837 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.46분; 순도: >99%(254 nm); (LC-MS 방법 022).

[3295] *에틸 3-[3-[21-(벤젠술포닐)-24,30-디플루오로-3,6-디메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9λ6-티아-3,4,12,21,32,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트 및 그의 위치이성질체 에틸 3-[3-[22-(벤젠술포닐)-25,31-디플루오로-3,6-디메틸-9,9-디옥소-27-옥사-9λ6-티아-3,4,12,13,22,33-헥사자헥사사이클로[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]트리트리아콘타-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-운데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 혼합물*

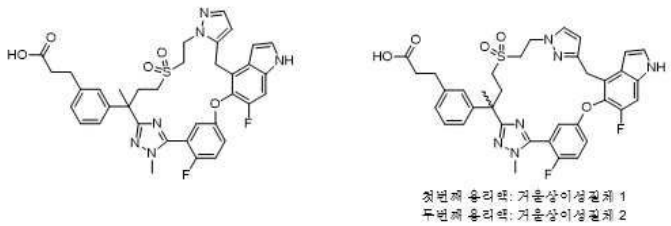



[3296]

[3297] 단계 D: 메탄올(10 mL) 중 단계 C 생성물(300 mg, 0.358 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(30%, 1 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(783 mg, 0.72 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 술파이트(2 x 10 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(270 mg, 88%)을 분리할 수 없는 혼합물로 수득하였다. MS(ESI): 869 *m/z* $[M+H]^+$. 체류 시간: 2.31분; 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

[3298] *화합물 99: 3-[3-(25,31-디플루오로-3,6-디메틸-9,9-디옥소-27-옥사-9λ6-티아-3,4,12,13,22,33-헥사자헥사사이클로[26.3.1.12,5.012,16.018,26.019,23]-트리트리아콘타-1(32),2(33),4,13,15,18,20,23,25,28,30-운데카엔-6-일)페닐]프로판산 및*

[3299] *화합물 100A 및 100B: 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6-디메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9λ6-티아-3,4,12,21,32,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,13,15(32),17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



[3300]

[3301] 단계 E: 단계 D 생성물(0.31 mmol, 270 mg) 및 0.2 M 리튬 하이드록사이드 용액(메탄올: 물: 테트라하이드로푸란 = 1:1:3 중, 10 mL)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 투명한 용액을 1 N 염산 용액 15 mL를 사용하여 pH ~4로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 덜 극성인 더 작은 밴드를 화합물 99(25.1 mg, 11.5%)로 지정한다. 더 극성인 주요 밴드는 또 다른 라세믹 위치이성질체(100 mg, 50%)이다. 이 위치이성질체를 SFC-150(Thar, Waters) 및 다음 분리 조건을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: (R,R)-Whelk-O1 20*250 mm, 10 μm(Regis); 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 메탄올(첨

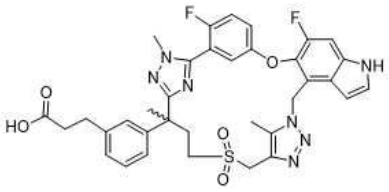
가물로서 메탄올 중 0.2% 암모니아) = 50/50; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 7.0분; 샘플 용액: 6 ml 메탄올에 100 mg 용해. 주입: 1.0 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 100A(26 mg, 26%)로 지정하고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 100B(22 mg, 22%)로 지정한다.

[3302] 화합물 99: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.95분; 순도: >99%(254 nm); (LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.32(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25-7.05(m, 6H), 6.99(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.45(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 4.59-4.42(m, 2H), 4.38(s, 2H), 3.83(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.61-3.38(m, 3H), 2.89(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.60-2.55(m, 3H), 2.47-2.37(m, 1H), 1.75(s, 3H) ppm.

[3303] 화합물 100A: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.96분; 순도: >99%(254 nm); (LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.21(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.06(m, 2H), 7.00-6.95(m, 4H), 6.88-6.82(m, 2H), 6.50(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 4.26-4.19(m, 1H), 4.15(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.54-3.43(m, 2H), 3.20-3.16(m, 1H), 2.74(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.41(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.26(m, 1H), 1.63(s, 3H) ppm.

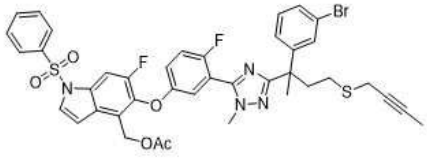
[3304] 화합물 100B: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.96분; 순도: >99%(254 nm); (LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.21(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.05(m, 2H), 7.00-6.95(m, 4H), 6.88-6.82(m, 2H), 6.50(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 4.26-4.18(m, 1H), 4.15(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.08(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.70(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.54-3.43(m, 2H), 3.20-3.16(m, 1H), 2.74(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.69-2.60(m, 2H), 2.41(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34-2.25(m, 1H), 1.63(s, 3H) ppm.

[3305] **실시예 101. 3-[3-(23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로-[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3306]

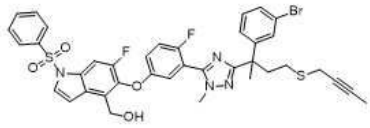
[3307] *(5-(3-(3-(2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)부탄-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸 아세테이트*



[3308]

[3309] 단계 A: 무수 피리딘(50 mL) 중 (6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(이미노(메틸티오)메틸)페녹시)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸 아세테이트 하이드로요오다이드(중간체 14-6, 4.78 g, 6.17 mmol)의 교반된 용액에 2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)-N',2-디메틸부탄하이드라지드(중간체 69-10, 2.4 g, 6.17 mmol) 및 마그네슘 술페이트(3 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 0.5 N 염산으로 산성화하여 pH ~5로 조정하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-45% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.7 g, 64%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 833, 835 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.22분; 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

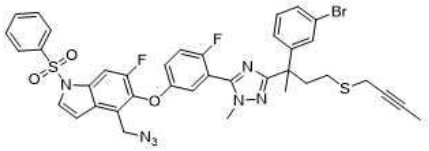
[3310] *(5-(3-(3-(2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)부탄-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메탄올*



[3311]

[3312] 단계 B: 에탄올(50 mL) 및 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 단계 A 생성물(3.7 g, 3.95 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(1.64 g, 11.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 45% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.0 g, 77%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 791, 793 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.40분; 순도: 85%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

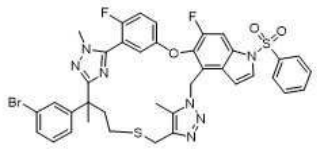
[3313] *4-(아지도메틸)-5-(3-(3-(2-(3-브로모페닐)-4-(부트-2-인-1-일티오)부탄-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌*



[3314]

[3315] 단계 C: 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 단계 B 생성물(3 g, 3.22 mmol)의 교반된 용액에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(981 mg, 6.44 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(2.66 g, 9.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 가열시키고 16시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g, 91%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.58분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

[3316] *20-(벤젠술포닐)-6-(3-브로모페닐)-23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-25-옥사-9-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔*



[3317]

[3318] 단계 D: 톨루엔(350 mL) 중 단계 C 생성물(2.6 g, 2.93 mmol)의 교반된 용액에 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)(펜타메틸사이클로펜타디에닐)루테늄(223 mg, 0.586 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 질소 하에 가열하고 16시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리하는 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 52%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.38분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

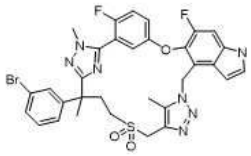
[3319] *20-(벤젠술포닐)-6-(3-브로모페닐)-23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔 9,9-디옥사이드*



[3320]

[3321] 단계 E: 메탄올(120 mL) 중 단계 D 생성물(1.2 g, 1.4 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%) 12 mL 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(2.4 g, 19.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(1.1 g, 87%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 848, 850 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.25분; 순도: 92%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

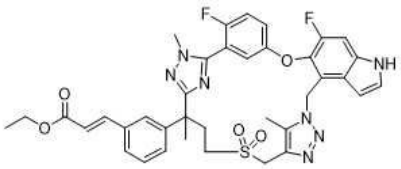
[3322] *6-(3-브로모페닐)-23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔 9,9-디옥사이드*



[3323]

[3324] 단계 F: 메탄올(15 mL) 및 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 단계 E 생성물(1.1 g, 0.139 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드록사이드(146 mg, 3.65 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(830 mg, 87%)을 밝은 황색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS(ESI): 708, 710 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.08분; 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

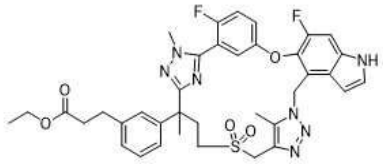
[3325] *에틸 (E)-3-[3-(23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔-6-일)페닐]프로프-2-에노에이트*



[3326]

[3327] 단계 G: 1,4-디옥산(16 mL) 및 물(4 mL) 중 단계 F 생성물(830 mg, 1.05 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 (*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(304 mg,1.27 mmol), 세슘 카르보네이트(687 mg, 2.11 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체(86.1 mg, 0.105 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 5-90% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(516 mg, 60%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.07분; 순도: 89%(214 nm); (LC-MS 방법 012).

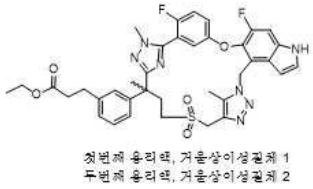
[3328] *에틸 3-[3-(23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[3329]

[3330] 단계 H: 메탄올(20 mL) 중 단계 G 생성물(516 mg, 0.631 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 80 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 4시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(490 mg, 95%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.82분; 순도: 89%(214 nm); (LC-MS 방법 003).

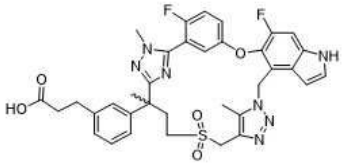
[3331] *에틸 3-[3-(23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔-6-일)페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1 및 2*



[3332]

[3333] 단계 I: 라세믹 단계 H 생성물(520 mg, 0.63 mmol)을 다음 분리 조건 하에 SFC-80(Thar, Waters)을 사용하여 키랄 SFC에 적용하였다: 컬럼: WHELK 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 45/55; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 11.0분; 샘플 용액: 25 mL 메탄올에 520 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 첫번째 용리액을 거울상이성질체 1(150 mg, 31%)로 지정한다. MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.04분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 012). 두번째 용리액을 거울상이성질체 2(130 mg, 27%)로 지정한다. MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.04분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

[3334] *화합물 101A: 3-[3-(23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9람다6-티아-3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]-도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1*

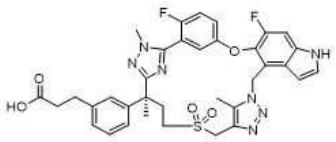


[3335]

[3336] 단계 J: 메탄올(4 mL) 및 테트라하이드로푸란(4 mL) 중 단계 I 생성물의 거울상이성질체 1(첫번째 용리액, 130 mg, 0.175 mmol)의 교반된 용액에 물(1 mL) 중 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(22 mg, 0.524 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 물(20 mL)에 용해시키고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(110 mg, 85%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.86분; 순도: 95%(214 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10(brs, 1H), 11.38(s, 1H), 7.56(dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.19(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.85(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74(dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.45(brs, 1H), 5.80-5.65(m, 2H), 4.60-4.40(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.55-3.45(m, 1H), 2.82-2.78(m, 1H), 2.77(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.45(m, 3H), 2.40(s, 3H), 2.24-2.16(m, 1H), 1.65(s, 3H) ppm.

[3337] *화합물 101B: 3-[3-(23,29-디플루오로-3,6,31-트리메틸-9,9-디옥소-25-옥사-9람다6-티아-*

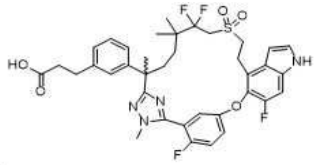
3,4,12,13,14,20,32-헵타자헥사사이클로[24.3.1.12,5.111,14.016,24.017,21]-도트리아콘타-1(30),2(32),4,11(31),12,16,18,21,23,26,28-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 2



[3338]

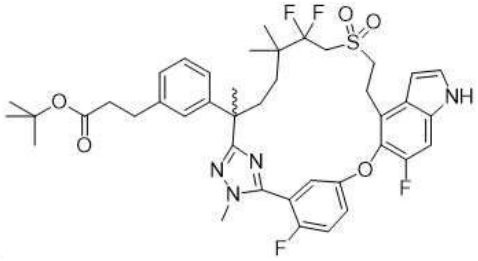
[3339] 단계 K. 단계 I 생성물의 거울상이성질체 2(130 mg, 0.175 mmol)를 단계 J에 기재된 바와 같은 거울상이성질체 1에 대한 동일한 절차에 적용하였다. 표제 화합물(110 mg, 85%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.86분; 순도: 96%(214 nm); (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10(brs, 1H), 11.38(s, 1H), 7.56(dt, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.19(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.85(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74(dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.45(brs, 1H), 5.81-5.68(m, 2H), 4.60-4.46(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.55-3.45(m, 1H), 2.82-2.78(m, 1H), 2.77(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49-2.45(m, 3H), 2.40(s, 3H), 2.24-2.16(m, 1H), 1.65(s, 3H) ppm.

[3340] **실시예 102. 3-[3-(10,10,22,28-테트라플루오로-3,6,9,9-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3341]

[3342] *tert-부틸 3-[3-[10,10,22,28-테트라플루오로-3,6,9,9-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 거울상이성질체 1 및 2*



[3343]

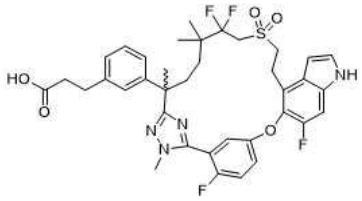
[3344] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 *tert*-부틸 3-(3-(6,6-디플루오로-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 69-11, 0.5 g, 0.91 mmol)를 교환하여, 실시예 **6**에 대해 기재된 반응 순서(단계 A - D)를 사용하여 표제 화합물(125 mg, 0.16 mmol)을 라세믹 혼합물로 제조하였다. 이 혼합물을 다음 분리 조건 하에 SFC-80(Waters)을 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 70/30; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 7.0분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올에 130 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 첫번째 용리액을 거울상이성질체 1(40 mg, 30%)로 지정한다. 두번째 용리액을 거울상이성질체 2(30 mg, 23%)로 지정한다.

[3345] 거울상이성질체 1: MS(ESI): 783 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.06분; 순도: 98%(214 nm); (LC-MS 방법 011). 키랄-HPLC 순도: >99%.

[3346] 거울상이성질체 2: MS(ESI): 783 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.06분; 순도: 98%(214 nm); (LC-MS 방법 011). 키랄

-HPLC 순도: >99%.

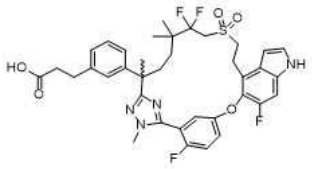
[3347] *화합물 102A, 3-[3-[10,10,22,28-테트라플루오로-3,6,9,9-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1*



[3348]

[3349] 단계 B: 디클로로메탄(2 mL) 중 단계 A 생성물의 거울상이성질체 1(단계 A의 첫번째 용리액, 40 mg)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(0.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(33.4 mg, 90%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.83분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 011). 키랄-HPLC 순도: >99%. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.51(dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41(t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02-6.95(m, 4H), 6.70(dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.66(d, *J* = 3.0, 1H), 3.95(dd, *J* = 32.5, 15.5 Hz, 1H), 3.82(d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.75-3.68(m, 1H), 3.57-3.40(m, 4H), 2.70-2.64(m, 1H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.41(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.27(m, 1H), 1.74-1.66(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.42-1.36(m, 1H), 1.14-1.08(m, 1H), 0.89(s, 3H), 0.74(s, 3H) ppm.

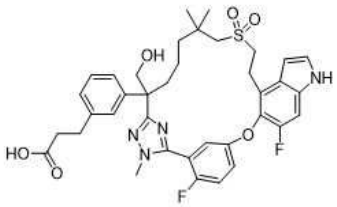
[3350] *화합물 102B. 3-[3-[10,10,22,28-테트라플루오로-3,6,9,9-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 2*



[3351]

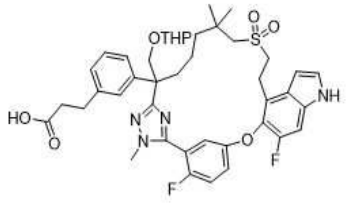
[3352] 단계 C: 단계 B와 동일한 조건을 활용하여, 표제 화합물(23 mg, 84%)을 백색 고체로서 단계 A 생성물의 거울상이성질체 2(단계 A의 두번째 용리액, 40 mg)로부터 제조하였다. MS(ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.83분; 순도: 95%(214 nm); (LC-MS 방법 011). 키랄-HPLC 순도: >99%. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.51(dt, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41(t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02-6.95(m, 4H), 6.70(dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.66(dd, *J* = 3.0, 0.5 Hz, 1H), 3.95(dd, *J* = 32.5, 15.5 Hz, 1H), 3.82(d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.75-3.69(m, 1H), 3.56-3.40(m, 4H), 2.70-2.64(m, 1H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.41(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.28(m, 1H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.43-1.36(m, 1H), 1.14-1.04(m, 1H), 0.89(s, 3H), 0.74(s, 3H) ppm.

[3353] **실시예 103. 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(하이드록시메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[3354]

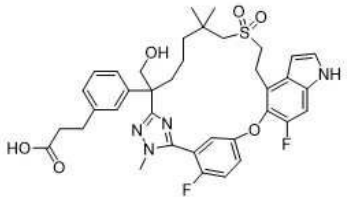
[3355] *3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[3356]

[3357] 단계 A: 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 107, 4.2 g, 6.7 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물(630 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 791 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 2.14분; 순도: 85%(214 nm)(LC-MS 방법 023).

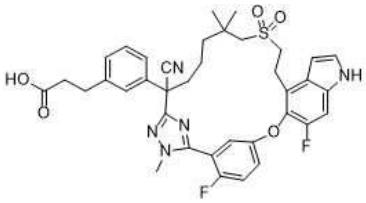
[3358] *화합물 103: 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(하이드록시메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[3359]

[3360] 단계 B: 테트라하이드로푸란(20 mL) 및 메탄올(20 mL) 중 단계 A 생성물(630 mg, 0.797 mmol)의 교반된 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(601 mg, 2.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g, 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(420 mg, 75%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.74분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 023). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.32(m, 3H), 7.24-7.18(m, 3H), 7.09-7.06(m, 2H), 7.01(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.11, 4.07(ABq, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.91(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.26-3.22(m, 2H), 2.95-2.80(m, 4H), 2.54(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13-2.05(m, 2H), 1.77-1.68(m, 1H), 1.43-1.36(m, 1H), 1.23-1.17(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.07-0.99(m, 1H), 1.02(s, 3H) ppm.

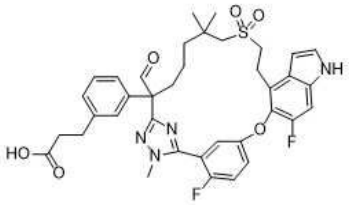
[3361] **실시예 104. 3-[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3362]

[3363] *3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프*

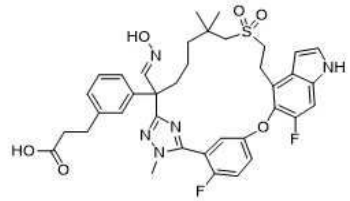
로판산



[3364]

[3365] 단계 A: 디메틸 술폭사이드(5 mL) 중 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(하이드록시메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산(실시예 103, 22 mg, 0.03 mmol)의 교반된 용액에 2-요오독시벤조산(46%, 26.1 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 나트륨 비카르보네이트(20 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(20 mg, 91%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.84분; 순도: 80%(214 nm)(LC-MS 방법 023).

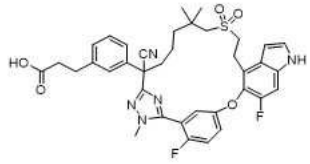
[3366] *3-[3-[22,28-디플루오로-6-[(E)-하이드록시이미노메틸]-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[3367]

[3368] 단계 B: 에탄올(5 mL) 중 단계 A 생성물(20 mg, 0.028 mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민(0.009 mL, 물 중 50%)을 첨가하였다. 반응물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 염산을 사용하여 실온에서 pH~4로 산성화한 다음, 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(20 mg, 98%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.74분; 순도: 80%(214 nm)(LC-MS 방법 023).

[3369] *화합물 104: 3-[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*

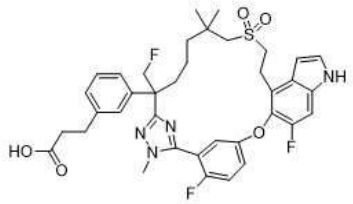


[3370]

[3371] 단계 C: N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 단계 B 생성물(20 mg, 0.027 mmol)의 교반된 용액에 프로필포스포닉 무수물(에틸 아세테이트 중 50%, 44 mg, 0.139 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(5.2 mg, 27%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.80분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 023). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38(m, 2H), 7.35-7.33(m, 2H), 7.29-7.20(m, 5H), 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.67(m, 2H), 3.44-3.40(m, 2H), 3.02(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.93-2.84(d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.53-2.48(m, 2H), 2.14-2.07(m, 1H), 1.72-1.63(m, 2H), 1.45-1.31(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.02(s, 3H) ppm.

[3372] **실시예 105. 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(플루오로메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-**

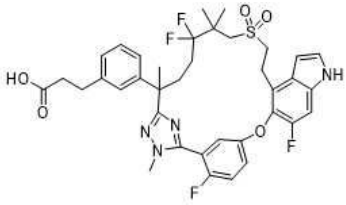
3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산



[3373]

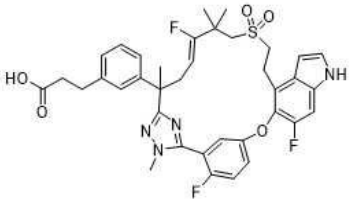
[3374] 디클로로메탄(30 mL) 중 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(하이드록시메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-프로판산(실시예 103, 280 mg, 0.396 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 디에틸아미노술푸르 트리플루오라이드(0.262 mL, 1.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하고, 나트륨 비카르보네이트(50 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(58 mg, 21%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$; 체류 시간: 1.83분; 순도: 95%(214 nm); (LC-MS 방법 023). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.37(m, 3H), 7.26(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.06(dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.87(d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.77(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.36(m, 2H), 3.28-3.11(m, 4H), 3.03(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.91(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.75(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96-1.87(m, 2H), 1.50-1.44(m, 1H), 1.30-1.25(m, 3H), 1.14(s, 3H), 1.00(s, 3H) ppm.

[3375] **실시예 106. 3-[3-(9,9,22,28-테트라플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[3376]

[3377] **실시예 107. 3-[3-[(8Z)-9,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,8,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판산**



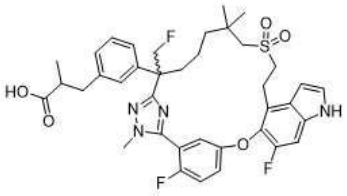
[3378]

[3379] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(6,6-디플루오로-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,5,5-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 69-12, 0.05 g, 0.096 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A, B, C, D 및 F)를 사용하여 가수분해 후에 표제 화합물을 혼합물로 제조하였다. 산 혼합물을 실시예 6의 상응하는 단계 F에서 prep-HPLC로 정제하였다. 주요 생성물인 첫번째 용리액, 화합물 106(13.4 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 소수의 생성물인 두번째 용리액, 화합물 107(2 mg)을 또한 백색 고체로 수득하였다.

[3380] 화합물 106: MS(ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.89분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.28(m, 3H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.95(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.15(m, 4H), 3.06(s, 2H), 2.82(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.35(m, 2H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.81-1.65(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.17(s, 3H) ppm.

[3381] 화합물 107: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33(m, 2H), 7.29-7.19(m, 3H), 7.14-7.06(m, 3H), 7.01-6.99(m, 1H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.37(m, 2H), 3.15-3.06(m, 4H), 2.91-2.81(m, 4H), 2.62-2.50(m, 4H), 1.73(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.10(s, 3H) ppm.

[3382] **실시예 108. 3-[3-[22,28-디플루오로-6-(플루오로메틸)-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

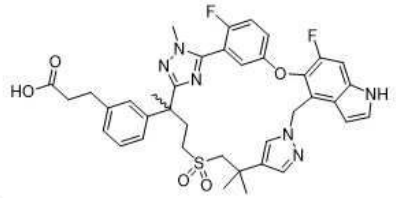
[3383] 

[3384] 단계 A에서 에틸 2-((6-(3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)페닐)-2,2,6-트리메틸-7-(2-(메틸-d_3)하이드라진일)-7-옥소헵틸)술포닐)아세테이트(중간체 45)와 에틸 3-(3-(7-((2-에톡시-2-옥소에틸)술포닐)-2-(플루오로메틸)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 45-19, 1.80 g, 3.22 mmol)를 교환하여, 실시예 1에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 단계 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 1의 상응하는 단계 F에서 수득한 라세믹 산(150 mg)을 다음 조건 하에 Thar SFC-80(Thar, Waters)을 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: 20 x 250 mm x 10 μm Chiralpak AD; 샘플 용액: 메탄올(20 mL)에 150 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL; 용리액: 0.2% 메탄올 암모니아 첨가물을 함유하는 75:25 이산화탄소/이소프로판올; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리 이성질체를 화합물 108A(37 mg, 25%, 백색 고체)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리 이성질체를 화합물 108B(38 mg, 25%, 백색 고체)로 지정하였다.

[3385] 화합물 108A: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 028). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.22(m, 3H), 7.14(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.98-6.93(m, 1H), 6.87(q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.64(dd, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.73(t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.30-3.23(m, 2H), 3.19-2.98(m, 3H), 2.92-2.72(m, 4H), 2.49-2.33(m, 2H), 1.84-1.75(m, 2H), 1.39-1.28(m, 1H), 1.17-1.14(m, 3H), 1.02(s, 3H), 0.94-0/92(m, 3H), 0.88(s, 3H) ppm.

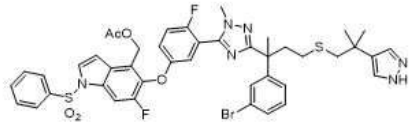
[3386] 화합물 108B: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 028). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.21(m, 3H), 7.13(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.96-6.93(m, 1H), 6.87(q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.64(dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.73(t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.19-2.72(m, 7H), 2.47-2.32(m, 2H), 1.84-1.75(m, 2H), 1.39-1.28(m, 1H), 1.16-1.12(m, 3H), 1.01(s, 3H), 0.94-0.92(m, 3H), 0.87(s, 3H) ppm.

[3387] **실시예 109. 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9λ6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3388]

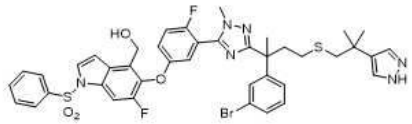
[3389] *(5-(3-(3-(2-(3-브로모페닐)-4-((2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)프로필)티오)부탄-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸 아세테이트*



[3390]

[3391] 단계 A: 피리딘(20 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-N',2-디메틸-4-((2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)프로필)티오)부탄하이드라지드(중간체 69-13, 1.6 g, 3.64 mmol)의 교반된 용액에 (6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(이미노(메틸티오)메틸)페녹시)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메틸 아세테이트 하이드로요오다이드(중간체 14-6, 2.64 g, 4.01 mmol) 및 마그네슘 술페이트(1.6 g)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트(2 x 50 mL) 추출물과 합한 분리된 유기 층을 1 N 염산(2 x 50 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.6 g, 49%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 903, 905 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.59분, 순도: 83%(214 nm)(LC-MS 방법 029).

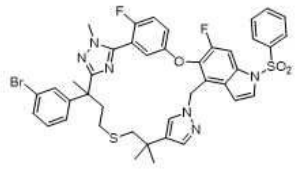
[3392] *(5-(3-(3-(2-(3-브로모페닐)-4-((2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)프로필)티오)부탄-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-4-일)메탄올*



[3393]

[3394] 단계 B: 에탄올(20 mL) 중 단계 A 생성물(1.6 g, 1.77 mmol)의 용액에 칼륨 카르보네이트(0.49 g, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)과 합한 분리된 유기 층을 1 N 염산(50 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 생성물을 고체(1.2 g, 79%)로 수득하였다. MS(ESI): 861, 863 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.52분, 순도: 83%(214 nm)(LC-MS 방법 029).

[3395] *21-(벤젠술포닐)-6-(3-브로모페닐)-24,30-디플루오로-3,6,11,11- 테트라메틸-26-옥사-9-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔*

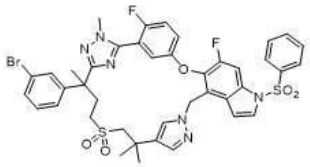


[3396]

[3397] 단계 C: 톨루엔(100 mL) 중 단계 B 생성물(1.2 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 시아노메틸렌트리부틸포스포란(1.68 g, 7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(430 mg, 37%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 843, 845 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.62분, 순도: 94%(254

nm)(LC-MS 방법 012).

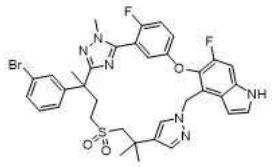
[3398] *21-(벤젠술포닐)-6-(3-브로모페닐)-24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔 9,9-디옥사이드*



[3399]

[3400] 단계 D: 메탄올(20 mL) 중 단계 C 생성물(0.43 g, 0.5 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(2 mL, 물 중 30%) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(0.2 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.36 g, 81%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 875, 877 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.33분, 순도: 87%(254 nm)(LC-MS 방법 012).

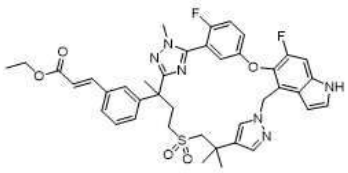
[3401] *6-(3-브로모페닐)-24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔 9,9-디옥사이드*



[3402]

[3403] 단계 E: 메탄올(5 mL) 중 단계 D 생성물(360 mg, 0.41 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(51.7 mg, 1.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 희석하고, 1 N 염산을 사용하여 pH를 5-6으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(230 mg, 76%)을 수득하였다. MS(ESI): 735, 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.43분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[3404] *에틸 (E)-3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로프-2-에노에이트*

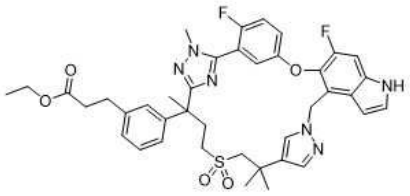


[3405]

[3406] 단계 F: 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중 단계 E 생성물(150 mg, 0.2 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 에틸 (*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(92 mg, 0.4 mmol), 세슘 카르보네이트(133 mg, 0.4 mmol) 및 [1,1'-비스-(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(15 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 78%)을 수득하였다. MS(ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.43

분, 순도: 73%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

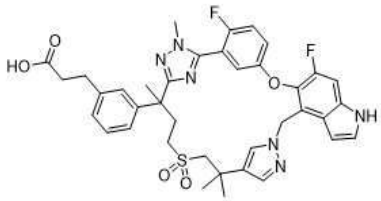
[3407] *에틸 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[3408]

[3409] 단계 G: 에탄올(5 mL) 중 단계 F 생성물(120 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐(10%, 100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 풍선 하에 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(120 mg, 99%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.41분, 순도: 88%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

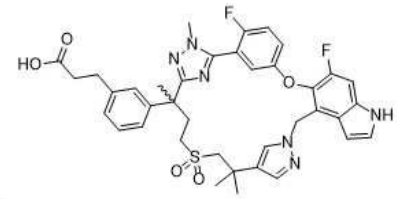
[3410] *3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산*



[3411]

[3412] 단계 H: 메탄올(2 mL) 및 물(0.5 mL) 중 단계 G 생성물(120 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(18 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(20 mL)로 희석하고 1 N 염산을 사용하여 pH를 5-6으로 조정하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 85%)을 수득하였다. MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.27분, 순도: 91%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[3413] *화합물 109A 및 109B: 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



[3414]

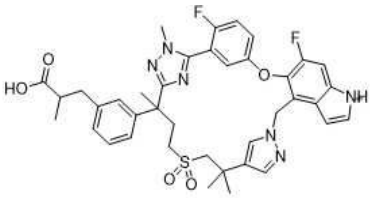
[3415] 단계 I: 라세믹 단계 H 생성물(100 mg)을 다음 분리 조건 하에 SFC-150(Thar, Waters)을 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: R'R WHELK 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 40/60; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.5분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올에 100 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 109A(35 mg, 35%)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 109B(35 mg, 35%)로 지정하였다.

[3416] 화합물 109A: MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.25분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 014). ^1H

NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21(m, 2H), 7.16(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.14(m, 1H), 7.04-7.09(m, 3H), 6.98-6.86(m, 3H), 6.63(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.49, 5.45-5.35(m, 2H), 3.68(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.22-3.26(m, 1H), 3.07(d, *J* = 14.2, 1H), 3.04-2.91(m, 1H), 2.70(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.33-2.41(m, 2H), 2.19-2.26(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.22(s, 3H) ppm.

[3417] 화합물 109B: MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.25분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 14). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21(m, 2H), 7.16(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.14(m, 1H), 7.04-7.09(m, 3H), 6.98-6.86(m, 3H), 6.63(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.49, 5.45-5.35(m, 2H), 3.68(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.22-3.26(m, 1H), 3.07(d, *J* = 14.2, 1H), 3.04-2.91(m, 1H), 2.70(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.33-2.41(m, 2H), 2.19-2.26(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.22(s, 3H) ppm.

[3418] **실시예 110. 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-9,9-디옥소-26-옥사-9람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로-[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**

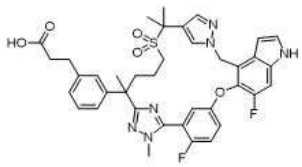


[3419]

[3420] 단계 E에서 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트와 에틸 (E)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(50 mg, 0.2 mmol)를 교환하여, 실시예 109A 및 109B에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 H)를 사용하여 표제 화합물 110(10 mg)을 제조하였다.

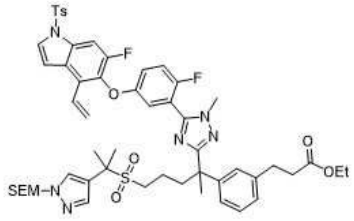
[3421] 화합물 110: MS(ESI): 743 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.56분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 030). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.27(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23(dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.14(m, 2H), 7.06-7.11(m, 3H), 6.97-6.87(m, 3H), 6.63-6.66(m, 1H), 6.56-5.68(m, 1H), 5.40-5.52(m, 2H), 3.70(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.30-3.23(m, 1H), 3.08(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.97-3.04(m, 1H), 2.80-2.86(m, 1H), 2.47-2.60(m, 4H), 2.25-2.33(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.26(s, 3H), 0.96(t, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm.

[3422] **실시예 111. 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-10,10-디옥소-26-옥사-10λ6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산**



[3423]

[3424] *에틸 3-(3-(2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

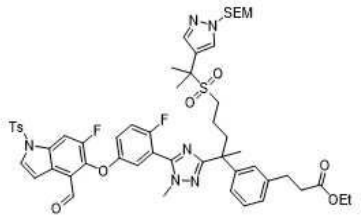


[3425]

[3426] 단계 A: 피리딘(50 mL) 중 에틸 3-(3-(2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에

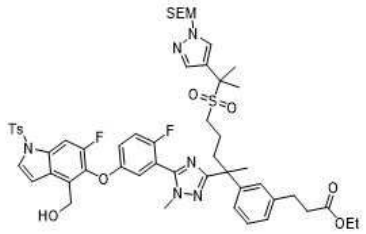
톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄-2-일)페닐)-프로파노에이트(중간체 112, 5.43 g, 6 mmol)의 교반된 용액에 메틸 2-플루오로-5-((6-플루오로-1-토실-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-3, 3.0 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(150 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염산(1 M, 2 x 100 mL), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 40%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 1055 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.56분, 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 022).

[3427] *에틸 3-(3-(2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-포름일-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

[3428] 

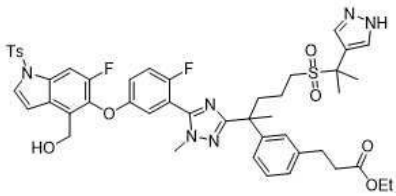
[3429] 단계 B: 아세톤 6 mL 및 물 2 mL 중 단계 A 생성물(150 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 오스뮴 테트라옥사이드(0.14 mL, 물 중 0.04 M) 및 나트륨 페리오데이트(60 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 조질 표제 화합물(150 mg)을 수득하였다. MS(ESI): 1057 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.73분, 순도: 88%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[3430] *에틸 3-(3-(2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(하이드록시메틸)-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-5-((2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트*

[3431] 

[3432] 단계 C: 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 단계 B 생성물(1.8 g, 1.7 mmol)의 교반된 용액에 메탄올 한 방울을 첨가한 후, 나트륨 보로하이드라이드(129 mg, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(605 mg, 2 단계 동아 35%)을 수득하였다. MS(ESI): 1059 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 031).

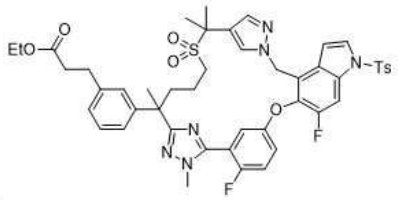
[3433] *에틸 3-(3-(5-((2-(1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)술포닐)-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-(하이드록시메틸)-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)펜탄-2-일)페닐)프로파노에이트*



[3434]

[3435] 단계 D: 디클로로메탄(20 mL) 중 단계 C 생성물(650 mg, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 에틸 에테르-보론 트리플루오라이드 착체(10 방울)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(5 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체(350 mg, 60%)로 수득하였다. MS(ESI): 929 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분, 순도: 87%(214 nm)(LC-MS 방법 022).

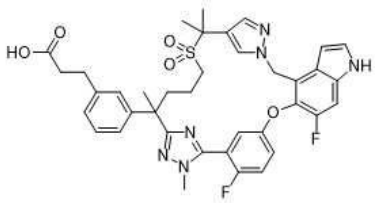
[3436] *에틸 3-[3-[24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-10,10-디옥소-21-(p-톨릴술포닐)-26-옥사-10람다6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[3437]

[3438] 단계 E: 25 mL 마이크로파 반응 바이알에서 톨루엔(20 mL) 중 단계 D 생성물(200 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 2-(트리페닐-15-포스판일리덴)아세토니트릴(0.65 mmol, 200 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 50분 동안 150℃에서 가열하였다. 용매를 증발을 통해 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체(40 mg, 25%)로 수득하였다. MS(ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.15분, 순도: 60%(214 nm)(LC-MS 방법 022).

[3439] *화합물 111: 3-[3-(24,30-디플루오로-3,6,11,11-테트라메틸-10,10-디옥소-26-옥사-10λ6-티아-3,4,14,15,21,33-헥사자헥사사이클로[25.3.1.12,5.112,15.017,25.018,22]-트리트리아콘타-1(31),2(33),4,12(32),13,17,19,22,24,27,29-운데카엔-6-일)페닐]프로판산*

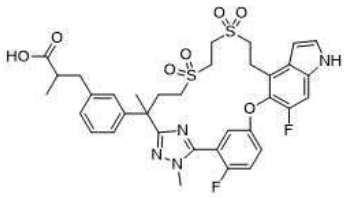


[3440]

[3441] 단계 F: 단계 E 생성물(85 mg, 0.1 mmol) 및 0.2 M 리튬 하이드록사이드(메탄올: 물: 테트라하이드로푸란 = 1:1:3, 2 mL)의 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 1 N 염산 14 mL로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(30.2 mg, 44%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.26분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 031). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.74(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.46-7.33(m, 4H), 7.19(t, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.12-7.02(m, 3H), 6.86(dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 6.77(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.88(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68(td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.56(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.48(m, 1H), 2.25-2.19(m, 1H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.51-1.44(m, 1H) ppm.

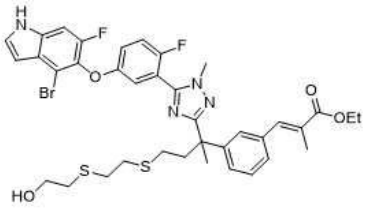
[3442] **실시예 112. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9람다6,12람다6-디티아-**

3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산



[3443]

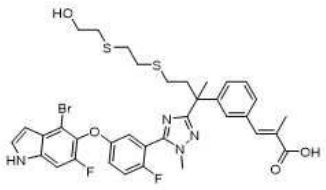
[3444] *에틸 (E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트*



[3445]

[3446] 단계 A: 피리딘(30 mL) 중 에틸 (E)-3-(3-(4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 114, 0.815 g, 1.79 mmol)의 교반된 용액에 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1, 1.13 g, 2.15 mmol) 및 마그네슘 술페이트(2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 용액을 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물(2 x 50 mL)과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.9 g, 64%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 785, 787 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.56분, 순도: 72%(254 nm)(LC-MS 방법 014).

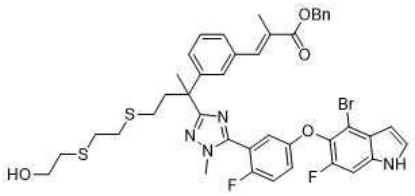
[3447] *(E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴산*



[3448]

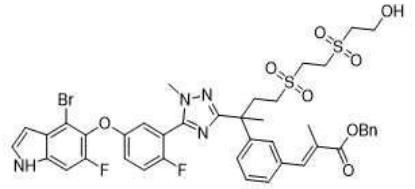
[3449] 단계 B: 단계 A 생성물(0.9 g, 1.15 mmol) 및 리튬 하이드록사이드(테트라하이드로푸란/메탄올/물(3:1:1) 중 0.2 M)(9 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 투명한 용액을 1 N 염산으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(410 mg, 47%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.39분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[3450] *벤질 (E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-((2-((2-하이드록시에틸)티오)에틸)티오)부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트*

[3451] 

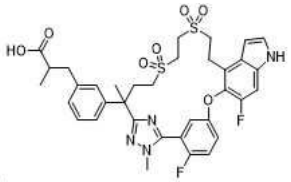
[3452] 단계 C: 아세톤(10 mL) 중 단계 B 생성물(410 mg, 0.541 mmol) 및 벤질 브로마이드(111 mg, 0.649 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(150 mg, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.25 g, 54%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 847 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: 82%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[3453] *벤질 (E)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-((2-((2-하이드록시에틸)술포닐)에틸)술포닐)부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트*

[3454] 

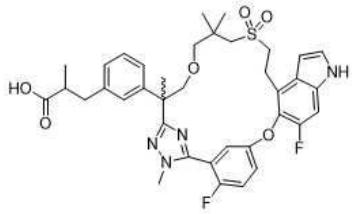
[3455] 단계 D: 메탄올(20 mL) 중 단계 C 생성물(250 mg, 0.295 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(물 중 30%, 2 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(0.4 g, 0.324 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(80 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(240 mg, 89%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 911 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.18분, 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 014).

[3456] *화합물 112: 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6-디메틸-9,9,12,12-테트라옥소-24-옥사-9람다6,12람다6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산*

[3457] 

[3458] 단계 E: 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 벤질 3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-((2-((2-하이드록시에틸)술포닐)에틸)술포닐)부탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(이 실시예의 단계 D 생성물, 170 mg, 0.186 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 D 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(4.2 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.74분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 011). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.36(m, 2H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.96(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 3H), 3.51-3.37(m, 6H), 3.25-3.15(m, 2H), 2.95-2.76(m, 3H), 2.58-2.49(m, 3H), 2.40-2.31(m, 1H), 1.77(s, 3H), 1.01(t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.

[3459] **실시예 113. 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-8,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



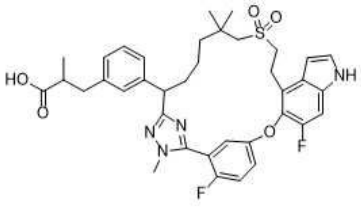
[3460]

[3461] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(3-(3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소-프로판-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 115, 1.2 g, 2.4 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(450 mg, 0.612 mmol)를 다음 조건 하에 키랄 SFC 조건에 적용하였다: 기기: SFC-200(Thar, Waters); 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 75/25; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.3분; 샘플 용액: 20 mL 메탄올에 450 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(130 mg, 29%, 백색 고체)을 추가로 가수분해하여 화합물 113A(102 mg, 82%, 백색 고체)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(125 mg, 28%, 백색 고체)을 실시예 6의 단계 F에 기재된 조건을 활용하여 추가로 가수분해하여 화합물 113B(99.6 mg, 83%, 백색 고체)를 수득하였다.

[3462] 화합물 113A: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46(m, 1H), 7.42(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98(m, 4H), 6.70(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58(dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43(m, 2H), 3.17(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.03(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98-2.91(m, 2H), 2.67-2.56(m, 4H), 1.73(s, 3H), 1.07(dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 3H), 0.97(s, 6H) ppm.

[3463] 화합물 113B: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분, 순도: 99%(254 nm). (LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.46(m, 1H), 7.42(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-6.98(m, 4H), 6.70(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.58(dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.52-3.43(m, 2H), 3.17(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.65-2.56(m, 4H), 1.73(s, 3H), 1.07(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H), 0.97(s, 6H) ppm.

[3464] **실시예 114. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**

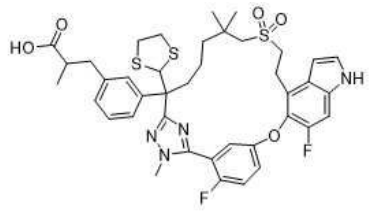


[3465]

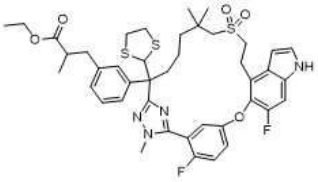
[3466] 테트라하이드로푸란(1.0 mL), 메탄올(1.0 mL) 및 물(0.5 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 20의 단계 B 생성물, 50 mg, 0.0669 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(28.1 mg, 0.669 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리

카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 32%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.64분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 028). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96(bs, 1H), 11.35(s, 1H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.35-7.27(m, 3H), 7.18-7.08(m, 3H), 6.99(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 3.98(dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.26-3.18(m, 3H), 3.00-2.92(m, 2H), 2.85-2.79(m, 1H), 2.67-2.54(m, 2H), 2.02-1.98(m, 2H), 1.67-1.63(m, 1H), 1.30-1.24(m, 4H), 1.08(s, 3H), 1.00-0.98(m, 6H) ppm.

[3467] **실시예 115. 3-[3-[6-(1,3-디티올란-2-일)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

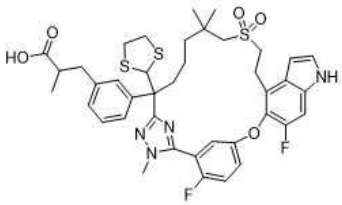
[3468] 

[3469] *에틸 3-[3-[6-(1,3-디티올란-2-일)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[3470] 

[3471] 단계 A: 디클로로메탄(2.0 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 20의 단계 B 생성물, 100 mg, 0.134 mmol) 및 1,2-에탄디티올(0.0337 mL, 0.402 mmol)의 교반된 용액에 보론 트리플루오라이드 에테레이트(0.0446 mL, 0.362 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(150 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 54%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 823 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 96%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

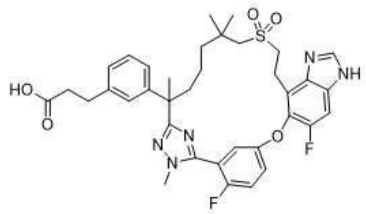
[3472] *화합물 115: 3-[3-[6-(1,3-디티올란-2-일)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*

[3473] 

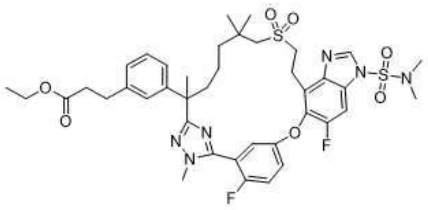
[3474] 단계 B: 테트라하이드로푸란(1.0 mL), 메탄올(1.0 mL) 및 물(0.5 mL) 중 단계 A 생성물(60 mg, 0.0729 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(30.6 mg, 0.729 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하였다. 현탁액을 에

틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(50 mg, 86%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 795 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 028). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.16(m, 8H), 7.12-7.10(m, 1H), 6.60(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.55(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.41-3.36(m, 1H), 3.31-3.09(m, 3H), 3.01-2.97(m, 1H), 2.87-2.74(m, 4H), 2.67-2.59(m, 2H), 2.45-2.36(m, 1H), 2.29-2.18(m, 1H), 2.13-2.04(m, 1H), 2.02-1.93(m, 1H), 1.50-1.38(m, 2H), 1.16-1.11(m, 8H), 1.01(s, 3H) ppm.

[3475] **실시예 116. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,17,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**

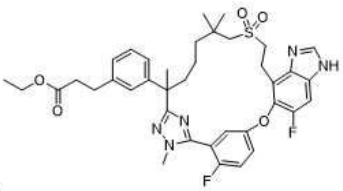
[3476] 

[3477] *에틸 3-[3-[19-(디메틸술파모일)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,17,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*

[3478] 

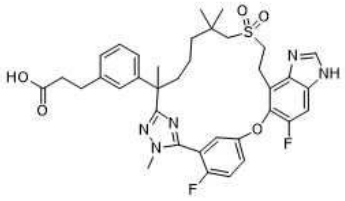
[3479] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)-술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-5, 0.45 g, 0.722 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-1-(N,N-디메틸술파모일)-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-11, 0.844 g, 0.866 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 기재된 바와 같은 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(20 mg)을 제조하였다. MS(ESI): 827 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.06분, 순도: 70%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

[3480] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,17,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*

[3481] 

[3482] 단계 B: 에탄올(5 mL) 중 단계 A 생성물(20 mg, 0.0153mmol)의 교반된 용액에 농축 염산(0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 용액을 (10 mL)와 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물과 합한 분리된 유기 상을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(15 mg, 79%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.74분, 순도: 58%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

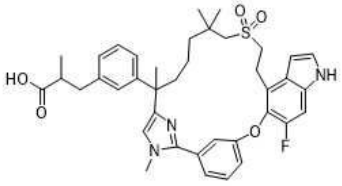
[3483] *화합물 116: 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,17,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[3484]

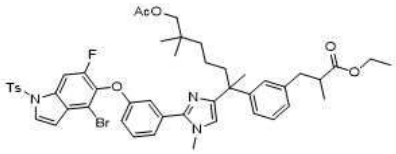
[3485] 단계 C: 메탄올(1 mL) 및 테트라하이드로푸란(1 mL) 중 단계 B 생성물(15mg, 0.0121 mmol)의 교반된 용액에 물(0.5 mL) 중 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.52 mg, 0.0363 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 중화시키고 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(0.7 mg, 8%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.59분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.40(bs, 1H) 8.24(s, 1H), 7.44-7.35(m, 3H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.18(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.04-7.00(m, 2H), 3.84(d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.50-3.36(m, 2H), 3.09(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.90-2.80(m, 3H), 2.53(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22-2.19(m, 2H), 2.05-2.04(m, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.62-1.56(m, 2H), 1.40-1.35(m, 2H), 1.07(s, 3H), 1.02(s, 3H) ppm.

[3486] **실시예 117. 3-[3-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



[3487]

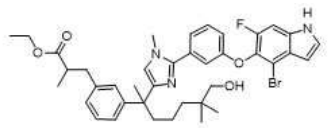
[3488] *에틸 3-(3-(7-아세톡시-2-(2-(3-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3489]

[3490] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 3-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-N-메틸벤즈이미다미드(중간체 117, 1.9 g, 3.69 mmol)의 교반된 용액에 에틸 3-(3-(8-아세톡시-1-브로모-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-13, 1.8 g, 3.69 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(0.62 g, 7.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 48시간 동안 교반한 다음, 16시간 동안 80℃로 높였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 물 120 mL와 에틸 아세테이트(120 mL) 사이에 분배하였다. 2개의 추가 에틸 아세테이트 추출물과 합한 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 36%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 914 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

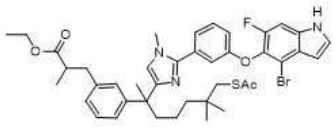
[3491] *에틸 3-(3-(2-(2-(3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-7-하이드록시-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3492]

[3493] 단계 B: 메탄올(25 mL) 중 단계 A 생성물(1.2 g, 1.31 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(0.73 g, 5.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 200 mL에 부었다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하여 표제 화합물(0.84 g, 89%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.65분, 순도: 89%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

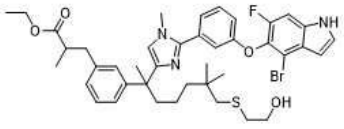
[3494] *에틸 3-(3-(7-(아세틸티오)-2-(2-(3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3495]

[3496] 단계 C: 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 트리페닐포스핀(920 mg, 3.51 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디이소프로필 아조디포르메이트(706 g, 3.51 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 백색 고체 형성이 관찰될 때까지(15-30분) 0℃에서 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 단계 B 생성물(0.84 g, 1.17 mmol) 및 티오아세트산(267 mg, 3.51 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 1시간 동안 가온시키고, 물 150 mL로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(710 mg, 78%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.77분, 순도: 80%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

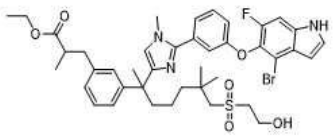
[3497] *에틸 3-(3-(2-(2-(3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)티오)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3498]

[3499] 단계 D: 에탄올(30 mL) 중 단계 C 생성물(0.75 g, 0.967 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모에탄-1-올(240 mg, 1.93 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(132 mg, 1.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 100 mL로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)로 정제하여 표제 화합물(480 mg, 64%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 778 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.68분, 순도: 88%(254 nm)(LC-MS 방법 003).

[3500] *에틸 3-(3-(2-(2-(3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

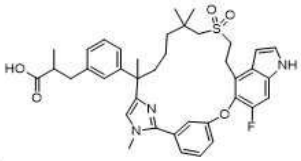


[3501]

[3502] 단계 E: 메탄올(25 mL) 중 단계 D 생성물(480 mg, 0.618 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(960 mg, 4.90 mmol) 및 과산화수소(물 중 30%, 4.8 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에

서 1시간 동안 교반한 다음, 물(80 mL)에 붓고 여과하였다. 수집한 침전물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 30:1)로 정제하여 표제 화합물(320 mg, 64%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 810 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.62분, 순도: 77%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

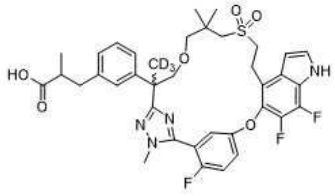
[3503] *화합물 117: 3-[3-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산*



[3504]

[3505] 단계 F: 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 에틸 3-(3-(2-(2-(3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)-술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(이 실시예의 단계 E 생성물, 320 mg, 0.395 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 D 및 F)를 사용하여 표제 화합물(45.2 mg)을 밝은 황색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.51-11.48(m, 1H), 7..48-7.34(m, 5H), 7.06-6.93(m, 6H), 6.51(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.23-3.21(m, 2H), 3.12-3.05(m, 2H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.66(s, 2H), 2.50-2.33(m, 3H), 2.02(dt, *J* =10.0, 2.0 Hz, 1H), 1.61(dt, *J* =12.4, 2.4 Hz, 1H), 1.48(s, 3H), 1.27-1.11(m, 3H), 1.04-0.92(m, 9H) ppm.

[3506] **실시예 118. 2-메틸-3-[3-[21,22,28-트리플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-8,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



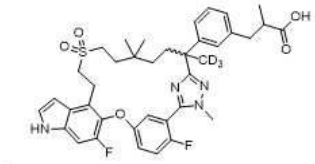
[3507]

[3508] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(2-((3-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,2-디메틸프로폭시)메틸)-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소-프로판-2-일-3,3,3-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58, 1.26 g, 2.50 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로-벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 1.45 g, 2.66 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 E의 첫번째 용리액을 가수분해하여 화합물 118A(141 mg, 90%)를 제공하였다. 상응하는 단계 E의 두번째 용리액을 가수분해하여 화합물 118B(150 mg, 93%)를 제공하였다.

[3509] 화합물 118A: MS(ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 009). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 11.36(s, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 7.33-7.27(m, 2H), 7.05(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.90(m, 4H), 6.65-6.63(m, 1H), 3.92(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47(dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.37-3.25(m, 2H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.93(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.84(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.82-2.77(m, 1H), 2.54(s, 2H), 2.53-2.45(m, 2H), 0.95(dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 3H), 0.88(s, 3H), 0.87(s, 3H) ppm.

[3510] 화합물 118B: MS(ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 009). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.36(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.05(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.90(m, 4H), 6.64(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.72(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.47(dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.36-3.27(m, 2H), 3.06-3.02(m, 2H), 2.92(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.83(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.81-2.78(m, 1H), 2.54(s, 2H), 2.51-2.44(m, 2H), 0.95(dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 3H), 0.88(s, 3H), 0.87(s, 3H) ppm.

[3511] **실시예 119. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,9,9-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**

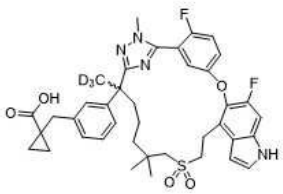
[3512] 

[3513] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-5,5-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-14, 1.3 g, 2.67 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 E의 키랄 SFC 조건은 다음과 같았다: 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 70/30; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5분; 샘플 용액: 메탄올 및 디클로로메탄 20 mL에 400 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(96 mg)을 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 119A(85 mg, 90%)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(91 mg)을 상응하는 단계 G에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 119B(82 mg, 92%)를 제공하였다.

[3514] 화합물 119A: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.15분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.49(m, 1H), 7.47(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.11(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.98-6.96(m, 2H), 6.76(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.73-6.71(m, 1H), 3.84(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.54(t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.29-3.26(m, 1H), 3.20-3.13(m, 1H), 3.08-3.02(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.63-2.25(m, 2H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.11(t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.63(t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.45-1.38(m, 1H), 1.11-1.05(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.70(m, 1H), 0.70(s, 3H), 0.31(s, 3H) ppm.

[3515] 화합물 119B: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.47(m, 1H), 7.45(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.10(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.74(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72-6.70(m, 1H), 3.82(d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.52(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.28-3.25(m, 1H), 3.18-3.13(m, 1H), 3.06-3.00(m, 1H), 2.90-2.85(m, 1H), 2.60-2.52(m,2H), 2.42(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10(t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.65-1.59(m, 2H), 1.43-1.35(m, 1H), 1.09-1.06(m, 1H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77-0.70(m, 1H), 0.68(s, 3H), 0.29(s, 3H) ppm.

[3516] **실시예 120. 1-[[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산의 거울상이성질체 1 및 2**



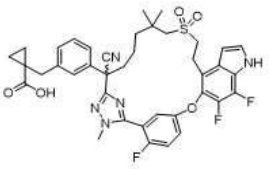
[3517]

[3518] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)헵탄-2-일-1,1,1-d3)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 69-15, 0.47 g, 0.94 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 E의 키랄 SFC 조건은 다음과 같았다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(0.2% 메탄올 암모니아) = 70/30; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 2.8분; 샘플 용액: 메탄올 25 mL에 240 mg 용해; 주입 부피: 0.8 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(89 mg)을 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 120A(63 mg, 73%)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(95 mg)을 상응하는 단계 G에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 120B(64 mg, 68%)를 제공하였다.

[3519] 화합물 120A: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.93분, 순도: 96%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32(m, 3H), 7.24-7.17(m, 2H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.36(m, 3H), 3.26-3.21(m, 1H), 3.01(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.82(m, 3H), 2.18(dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.86(dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.64-1.59(m, 1H), 1.38-1.33(m, 2H), 1.26-1.20(m, 1H), 1.16-1.10(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.73-0.67(m, 2H) ppm.

[3520] 화합물 120B: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32(m, 3H), 7.24-7.20(m, 2H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-7.00(m, 3H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.38(m, 3H), 3.26-3.23(m, 1H), 3.01(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.82(m, 3H), 2.16(dt, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.83(dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.63-1.60(m, 1H), 1.35-1.31(m, 2H), 1.26-1.20(m, 1H), 1.14-1.11(m, 2H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.72-0.69(m, 2H) ppm.

[3521] **실시예 121. 1-[[3-(6-시아노-21,22,28-트리플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3522]

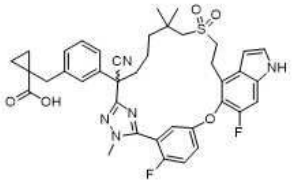
[3523] 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 69-8)와 메틸 1-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 69-15, 700 mg, 1.16 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 757 mg, 1.39 mmol)를 교환하여, 실시예 20에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 20의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(240 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: OX 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(0.2% 메탄올 암모

니아) = 45/55; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 10.5분; 샘플 용액: 메탄올 30 mL에 250 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(60 mg)을 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 121A(50 mg, 84%)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(60 mg)을 실시예 20의 상응하는 단계 G에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 121B(49 mg, 84%)를 제공하였다.

[3524] 화합물 121A: MS(ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). 키랄 순도: 2.44분에서 98.8%(e.e.% = 97.6%, AS-H 20% 메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아); 유속: 4 mL/분; 온도: 40℃; PB: 120 bar). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36(m, 3H), 7.30-7.19(m, 5H), 6.68(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.34(m, 3H), 3.27-3.24(m, 1H), 3.13(d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.96(d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.86(d, *J* = 15.6 Hz,, 1H), 2.76(d, *J* = 15.2 Hz,, 1H), 2.50(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.12-2.01(m, 1H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.47-1.36(m, 3H), 1.16(s, 3H), 1.11-1.05(m, 2H), 1.01(s, 3H), 0.75-0.65(m, 2H) ppm.

[3525] 화합물 121B: MS(ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). 키랄 순도: 1.59분에서 99.75%(e.e.% = 99.5%, AS-H 20% 메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아); 유속: 4 mL/분; 온도: 40℃; PB: 120 bar). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36(m, 3H), 7.31-7.18(m, 5H), 6.68(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.34(m, 3H), 3.27-3.24(m, 1H), 3.14(d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.96(d, *J* = 13.6 Hz,, 1H), 2.86(d, *J* = 15.6 Hz,, 1H), 2.76(d, *J* = 15.2 Hz,, 1H), 2.50(t, *J* = 11.6 Hz, 1H) 2.11-2.03(m, 1H), 1.74-1.68(m, 1H), 1.47-1.36(m, 3H), 1.16(s, 3H), 1.09-1.05(m, 2H), 1.01(s, 3H), 0.76-0.65(m, 2H) ppm.

[3526] **실시예 122. 1-[[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산의 거울상이성질체 1 및 2**

[3527] 

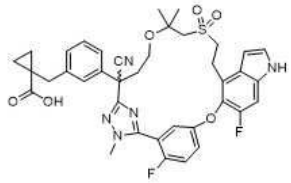
[3528] 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 69-8)와 메틸 1-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 69-15, 1.0 g, 1.66 mmol)를 교환하여, 실시예 20에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(300 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: OZ 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 45/55; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4분; 샘플 용액: 메탄올 20 mL에 300 mg 용해; 주입 부피: 0.8 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(120 mg, 키랄 순도: 1.027분에서 100%, e.e.% = 100%; Acq. 방법 설정: OZ 45% 메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아); 실행 시간: 3.0분 PDA 286.0 nm)을 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 122A(114 mg, 96%)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(120 mg, 키랄 순도: 1.47분에서 99.1%; e.e.% = 98.2%)을 상응하는 단계 G에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 122B(112 mg, 95%)를 제공하였다.

[3529] 화합물 122A: MS(ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.97분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.39(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.22(m, 6H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.39(m, 3H), 3.31-3.26(m, 1H), 3..08(d, *J* =13.2 Hz, 1H), 2.95-2.79(m, 3H), 2.51(d, *J* = 12.0 Hz, 1H) 2.13-2.06(m, 1H), 1.73-1.70(m, 1H), 1.46-1.36(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.16-1.11(m, 2H), 1.03(s, 3H), 0.79-0.71(m, 2H) ppm.

[3530] 화합물 122B: MS(ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.97분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H

NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.37(m, 2H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 6H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.49-3.38(m, 3H), 3.31-3.26(m, 1H), 3..08(d, *J* =13.2 Hz, 1H), 2.95-2.79(m, 3H), 2.51(d, *J* = 11.6 Hz, 1H) 2.13-2.05(m, 1H), 1.75-1.69(m, 1H), 1.46-1.36(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.14-1.10(m, 2H), 1.02(s, 3H), 0.78-0.71(m, 2H) ppm.

[3531] **실시예 123. 1-[[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-9,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산의 거울상이성질체 1 및 2**



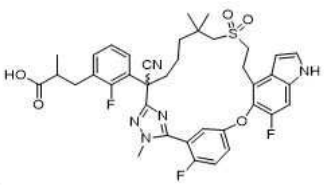
[3532]

[3533] 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 69-8)와 메틸 1-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-4-((1-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소부탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 69-16, 1.35 g, 2.57 mmol)를 교환하여, 실시예 20에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(300 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 55/45; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4분; 샘플 용액: 메탄올 25 mL에 300 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(80 mg)을 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 123A(30 mg, 38% 수율;)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(70 mg)을 실시예 20의 상응하는 단계 G에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 123B(13 mg, 20%)를 제공하였다.

[3534] 화합물 123A: MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.38(m, 2H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.19(m, 5H), 7.16(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.69(m, 1H), 3.59-3.48(m, 2H), 3.46-3.38(m, 3H), 3.11(s, 2H), 2.93(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.35-2.28(m, 1H), 1.33(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.17-1.09(m, 2H), 0.77-0.66(m, 2H) ppm.

[3535] 화합물 123B: MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.38(m, 2H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.19(m, 5H), 7.16(dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.91(d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.75-3.69(m, 1H), 3.59-3.48(m, 2H), 3.46-3.38(m, 3H), 3.11(s, 2H), 2.93(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84(d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.35-2.28(m, 1H), 1.33(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.17-1.09(m, 2H), 0.77-0.66(m, 2H) ppm.

[3536] **실시예 124. 3-[3-(6-시아노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3537]

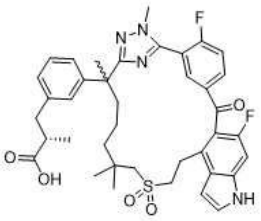
[3538] 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 69-8)와 에틸 (E)-3-(3-(2-((벤질옥시)메틸)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-

2-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸아크릴레이트(중간체 122, 2.0 g, 3.22 mmol)를 교환하여, 실시예 20에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(200 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: OX 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 60/40; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 7분; 샘플 용액: 메탄올 15 mL에 200 mg 용해; 주입 부피: 0.6 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(80 mg, 키랄 HPLC 순도: e.e.% 100%(컬럼: IH; 이동상: 80% 이산화탄소/20% 메탄올(0.2%메탄올 암모니아); 유속: 4 mL/분; 온도: 40℃; 배압: 120 bar)을 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 124A(60.9 mg, 79%)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(80 mg, 키랄 HPLC 순도: e.e.% 96.8%)을 실시예 20의 상응하는 단계 G에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 124B(53.8 mg, 70%)를 제공하였다.

[3539] 화합물 124A: MS(ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.96분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30(m, 5H), 7.24(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14-7.11(m, 2H), 6.63(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.44-3.38(m, 3H), 3.28-3.22(m, 1H), 3.04-2.92(m, 3H), 2.82-2.69(m, 2H), 2.52-2.44(m, 1H), 2.32-2.24(m, 1H), 1.78-1.73(m, 1H), 1.60-1.34(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.14(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08(s, 3H) ppm.

[3540] 화합물 124B: MS(ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.96분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.29(m, 5H), 7.24(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.89(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.41-3.36(m, 3H), 3.29-3.21(m, 1H), 3.04-2.92(m, 3H), 2.82-2.69(m, 2H), 2.52-2.45(m, 1H), 2.32-2.26(m, 1H), 1.79-1.76(m, 1H), 1.56-1.31(m, 3H), 1.17(s, 3H), 1.14(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08(s, 3H) ppm.

[3541] **실시예 125. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3542]

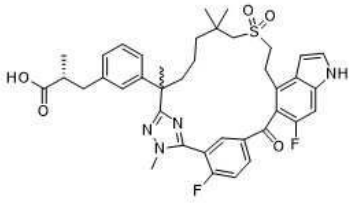
[3543] 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-5)와 메틸 (2S)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69, 1.2 g, 2.48 mmol)를 교환하여, 실시예 30A 및 30B에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 B), 이어서 실시예 31C 및 31D에 대한 단계 A 내지 C를 그 순서대로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 31C 및 31D에 대한 상응하는 단계 A에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(300 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-150(Thar, Waters); 컬럼: IC 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 45/55; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5분; 샘플 용액: 메탄올 40 mL에 300 mg 용해; 주입 부피: 3 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(110 mg, 37%)을 실시예 31C에 대한 상응하는 단계 C에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 125A(85 mg, 79% 수율)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(120 mg, 40%)을 실시예 31D에 대한 상응하는 단계 C에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 125B(78 mg, 67%)를 제공하였다.

[3544] 화합물 125A: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.86분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 012). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25(m, 1H), 7.88(dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60(t, *J* = 9.6, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.13(m, 2H), 7.03-6.98(m, 3H), 6.76(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-5.50(m, 2H), 3.28-3.18(m, 2H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.79(d, *J* =14.0, 1H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.46(d, *J* =13.6, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.55-1.45(m, 1H), 1.26-1.18(m, 1H),

1.04(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.00(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.88(m, 1H) ppm.

[3545] 화합물 125B: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.86분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 012). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25(m, 1H), 7.88(dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60(t, *J* = 9.6, 1H), 7.38(d, *J* = 3.6, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 7.02-6.98(m, 3H), 6.76(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-5.50(m, 2H), 3.28-3.19(m, 2H), 2.92-2.88(m, 1H), 2.79(d, *J* =14.0, 1H) .60-2.54(m, 2H), 2.46(d, *J* =13.6, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.55-1.43(m, 1H), 1.26-1.18(m, 1H), 1.04(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02-1.00(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.88(m, 1H).ppm.

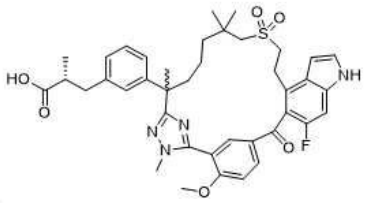
[3546] **실시예 126. (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



및

[3547]

[3548] **실시예 127. (2R)-3-[3-(22-플루오로-28-메톡시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3549]

[3550] 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-5)와 메틸 (2R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-1, 1.2 g, 2.48 mmol)를 교환하여, 실시예 30A 및 30B에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 B), 이어서 실시예 31C 및 31D에 대한 단계 A 내지 C를 그 순서대로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 31C 및 31D에 대한 상응하는 단계 A에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(210 mg)를 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-150(Thar, Waters); 컬럼: IC 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(0.2% 메탄올 암모니아) = 55/45; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 7.6분; 샘플 용액: 메탄올 20 mL에 200 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(70 mg, 33%)을 실시예 31C에 대한 상응하는 단계 C에 기재된 바와 같이 가수분해하여 산 화합물 126B(11.3 mg, 16%), 및 부산물 화합물 126A(33 mg, 48%)(가수분해 조건에서 1개의 플루오로 기를 메톡시 기로 대체하여 형성됨, 2개의 생성물은 이 단계에서 prep-HPLC에 의해 분리됨)를 제공하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(65 mg, 40%)을 실시예 31D에 대한 상응하는 단계 C에 기재된 바와 같이 가수분해하여 화합물 126B(10.2 mg, 31%) 및 부산물 화합물 126A(36.3 mg, 56%)(이러한 2개의 생성물은 prep-HPLC에 의해 분리됨)를 제공하였다.

[3551] 화합물 126A: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.87분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 012). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25(m, 1H), 7.88(dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60(t, *J* = 9.2, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.12(m, 2H), 7.03-6.97(m, 3H), 6.76(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.28-3.21(m, 2H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.79(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.61-2.52(m, 2H), 2.46(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.53-1.45(m, 1H), 1.24-

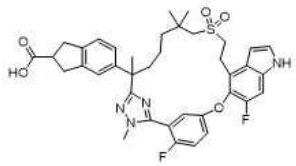
1.17(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.84(m, 1H) ppm.

[3552] 화합물 127A: MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.26(dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 2.0, 1H), 7.45(d, *J* = 9.2, 1H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 2H), 7.00-6.97(m, 3H), 6.73(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.48-3.45(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.95-2.86(m, 1H), 2.79(d, *J* =13.6, 1H), 2.60-2.51(m, 3H), 2.15-2.08(m, 1H), 1.80-1.73(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.57-1.48(m, 1H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.03(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.06-0.92(m, 2H), 0.96(s, 3H), 0.95(s, 3H) ppm.

[3553] 화합물 126B: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.87분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.25(m, 1H), 7.88(dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60(t, *J* = 9.2, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2, 1H), 7.17-7.13(m, 2H), 7.03-6.97(m, 3H), 6.76(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.53-3.50(m, 2H), 3.28-3.21(m, 2H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.79(d, *J* =13.6, 1H), 2.61-2.52(m, 2H), 2.46(d, *J* =14.0, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.53-1.45(m, 1H), 1.24-1.17(m, 1H),), 1.04(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.84(m, 1H) ppm.

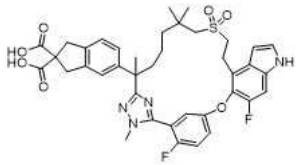
[3554] 화합물 127B: MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.26(dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 2.0, 1H), 7.45(d, *J* = 9.2, 1H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 2H), 7.00-6.97(m, 3H), 6.73(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.48-3.44(m, 2H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.91-2.81(m, 2H), 2.58-2.51(m, 3H), 2.15-2.08(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.57-1.48(m, 1H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.04(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03-1.00(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.84(m, 1H) ppm.

[3555] **실시예 128. 5-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)인단-2-카르복실산**



[3556]

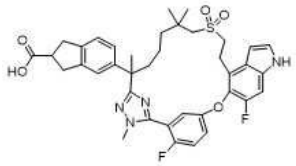
[3557] *5-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)인단-2,2-디카르복실산*



[3558]

[3559] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 디에틸 5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)-1,3-디하이드로-2H-인덴-2,2-디카르복실레이트(중간체 69-17, 169 mg, 0.298 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(43 mg)을 밝은 황색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 747 *m/z* $[M+Na]^+$, 체류 시간: 2.10분, 순도: 90%(214 nm). (LC-MS 방법 021).

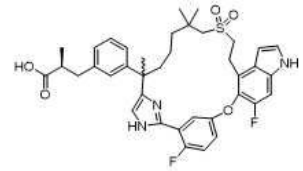
[3560] *화합물 128: 5-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)인단-2-카르복실산*



[3561]

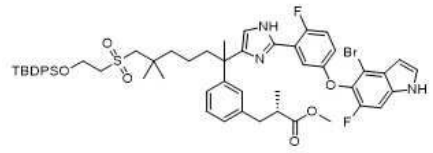
[3562] 단계 B: N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 단계 A 생성물(43 mg, 0.058 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(23 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 가열하고 농축하였다. 잔류물을 Pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물(13.5 mg, 33%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19(brs, 1H), 11.34(s, 1H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.33(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.23(m, 2H), 7.05-7.01(m, 2H), 6.92(d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.27-3.10(m, 5H), 3.08-3.00(m, 4H), 2.96-2.91(m, 1H), 2.82-2.79(m,1H), 2.11(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.70-1.64(m,1H), 1.59(s,3H), 1.49-1.43(m, 1H), 1.23-1.14(m, 3H), 1.02(s, 3H), 0.97(s, 3H) ppm.

[3563] **실시예 129. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3564]

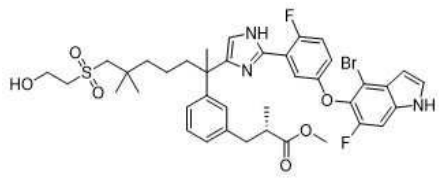
[3565] *메틸 (2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3566]

[3567] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(300 mL) 중 메틸 (2S)-3-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-14, 22.5 g, 29.1 mmol)의 교반된 용액에 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미다미드(중간체 10-6, 11.8 g, 35.0 mmol) 및 나트륨 비카르보네이트(4.9 g, 58.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(20.9 g, 69%)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 1038, 1040 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 022).

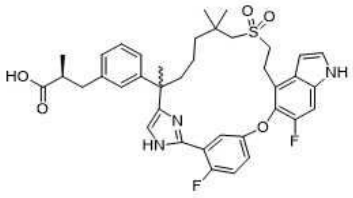
[3568] *메틸 (2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3569]

[3570] 단계 B: 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 단계 A 생성물(20.9 g, 20.1 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(40.2 mL, 테트라하이드로푸란 중 1M, 40.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(14.8 g, 92%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 800, 802 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.56분, 순도: 93%(254 nm). (LC-MS 방법 022).

[3571] *화합물 129A 및 129B: (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



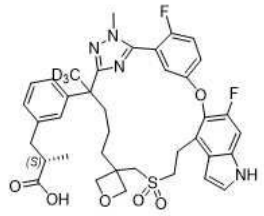
[3572]

[3573] 단계 C: 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 메틸 (2S)-3-(3-(2-(2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 9 g, 11.3 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(1.6 g)를 다음 조건 하에 기기 SFC-80(Thar, Waters)을 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 45/55; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 9.0분; 샘플 용액: 메탄올 60 mL에 1500 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(580 mg, 36%)을 실시예 6의 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 129A(413 mg, 73%)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(610 mg, 38%)을 실시예 6의 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 129B(481.4 mg, 80%)를 수득하였다.

[3574] 화합물 129A: MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.55분, 순도: 98%(254 nm). (LC-MS 방법 022). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05(m, 2H), 7.02-7.01(m, 2H), 6.97(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.31-3.17(m, 1H), 3.08-3.01(m, 1H), 2.96-2.91(m, 1H), 2.66(s, 2H), 2.64-2.56(m, 2H), 2.11-2.04(m, 1H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.38-1.25(m, 2H), 1.14-1.11(m, 1H), 1.08-1.07(m, 6H), 0.97(s, 3H), 0.93-0.87(m, 1H) ppm.

[3575] 화합물 129B: MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.55분, 순도: 97%(254 nm). (LC-MS 방법 022). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53(dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.13(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.06(m, 2H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.97(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.60(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.31-3.13(m, 1H), 3.08-3.01(m, 1H), 2.96-2.89(m, 1H), 2.66(s, 2H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.11-2.05(m, 1H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.35-1.25(m, 2H), 1.14-1.11(m, 1H), 1.08-1.06(m, 6H), 0.97(s, 3H), 0.92-0.87(m, 1H) ppm.

[3576] **실시예 130. (2S)-3-[3-[22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-6-(트리듀테리오메틸)스피로[24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-10,3'-옥세탄]-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



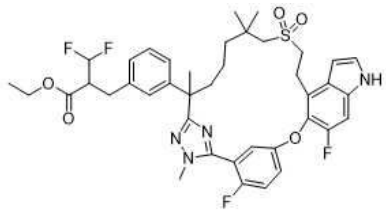
[3577]

[3578] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(3-(5-(3-(((2-하이드록시에틸)술포닐)메틸)옥세탄-3-일)-2-(2-메틸하이드라진-1-카르보닐)-펜탄-2-일-1,1,1-d3)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 107-1, 513 mg, 1.02 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F, 단계 E(키랄 분리) 및 단계 F(에스테르 가수분해)의 순서를 바꾸어 키랄 분리가 산에서 수행되도록 함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 F에서 수득한 라세믹 산(180 mg)을 다음 조건 하에 기기 SFC-80(Thar, Waters)를 사용하여 실시예 6의 상응하는 단계 E에 기재된 바와 같이 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 70/30; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.5분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올에 180 mg 용해; 주입 부피: 0.8 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(31.1 mg, 17%)을 화합물 130A로 지정하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(33.4 mg, 19%)을 화합물 130B로 지정하였다.

[3579] 화합물 130A: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32(m, 2H), 7.28(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.13(m, 3H), 7.00-6.94(m, 3H), 6.62(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 4.73(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.51(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37(dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 2H), 3.80(d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.60-3.34(m, 5H), 3.17-3.11(m, 1H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.06-1.92(m, 4H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.20-1.14(m, 1H), 1.06(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[3580] 화합물 130A: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.32(m, 2H), 7.28(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.12(m, 3H), 7.00-6.93(m, 3H), 6.62(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 4.73(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.51(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37(dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 3.80(d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.60-3.38(m, 5H), 3.17-3.10(m, 1H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.64-2.56(m, 2H), 2.04-1.92(m, 4H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.23-1.13(m, 1H), 1.06(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[3581] **실시예 131. 에틸 2-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-3,3-디플루오로-프로파노에이트**



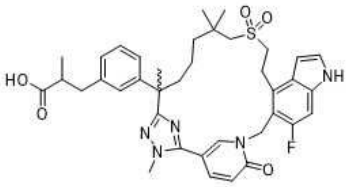
[3582]

[3583] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3,3-디플루오로-2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)프로파노에이트(중간체 69-18, 750 mg, 1.40 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(84.5 mg)을 제조하였다.

[3584] 화합물 131: MS(ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.06분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 11.38(s, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.34-7.26(m, 3H), 7.18(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.98(m, 3H), 6.51(s, 1H), 6.34-6.01(m, 1H), 3.95-3.87(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.26-3.12(m, 5H), 2.97-2.90(m, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.11-2.05(m, 1H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.52-1.48(m, 1H),

1.27-1.17(m, 3H), 1.02-0.91(m, 10H) ppm.

[3585] **실시예 132. 3-[3-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,26-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,25,30-펜타자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,27-옥타엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



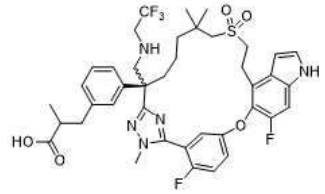
[3586]

[3587] 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 1-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르비미도티오에이트(중간체 14-7, 790 mg, 2.0 mmol)를 교환하고, 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 58-6, 1.0 g, 2.0 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(130 mg)를 다음 조건 하에 기기 SFC-150(Thar, Waters)를 사용하여 실시예 6의 상응하는 단계 E에 기재된 바와 같이 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 75/25; 유속: 140 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.6분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올 및 디클로로메탄에 130 mg 용해; 주입 부피: 1.6 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(48 mg, 37%)을 실시예 6의 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 132A(37 mg, 77%)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(50 mg, 38%)을 실시예 6의 단계 G에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 132B(28 mg, 60%)를 수득하였다.

[3588] 화합물 132A: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.71분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 033). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.77(m, 1H), 7.29(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.14-7.11(m, 2H), 7.07-6.94(m, 3H), 6.66(d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.53-3.42(m, 2H), 3.36-3.30(m, 2H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.63-2.55(m, 2H), 2.17-2.13(m, 1H), 1.86-1,77(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.45-1.30(m, 2H), 1.10(s, 3H), 1.09-1.04(m, 4H), 1.03(s, 3H) ppm.

[3589] 화합물 132B: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.71분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 033). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.77(m, 1H), 7.29(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07-6.94(m, 3H), 6.66(d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.48(dd, *J* = 16.2, 8.1Hz, 2H), 3.35(m, 2H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.63-2.55(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.45-1.30(m, 2H), 1.10(s, 3H), 1.09-1.04(m, 4H), 1.03(s, 3H) ppm.

[3590] **실시예 133. 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2**



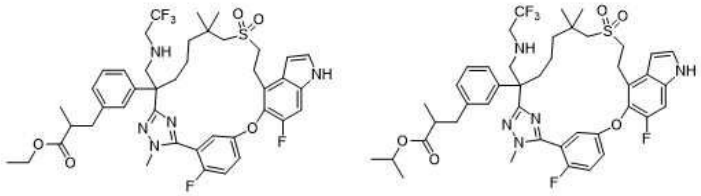
[3591]

[3592] *에틸 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-*

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트

[3593] *및*

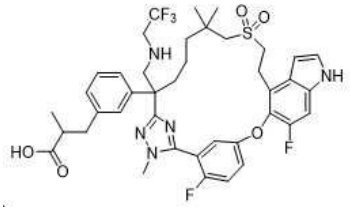
[3594] *이소프로필 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-메틸]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[3595]

[3596] 단계 A: 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 20의 단계 B 생성물, 500 mg, 0.669 mmol)의 교반된 용액에 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드(761 mg, 2.68 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민(199 mg, 2.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(84 mg, 1.34 mmol)로 처리하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 물(25 ml)에 붓고 여과하여 무기 침전물을 제거하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물의 혼합물(총 350 mg)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI)(에틸 에스테르): 830 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.34분, 순도: 76%(214 nm); MS(ESI)(이소프로필 에스테르): 844 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.39분, 순도: 23%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

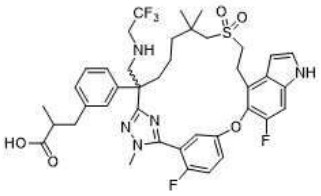
[3597] *3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[3598]

[3599] 단계 B: 테트라하이드로푸란/ 메탄올/물(V/V/V = 2/2/1, 5.0 mL) 중 단계 A 생성물 혼합물(330 mg, 0.398 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(334 mg, 7.95 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(300 mg, 56% 2 단계)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 012).

[3600] *화합물 133A 및 133B: 3-[3-[22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 거울상이성질체 1 및 2*



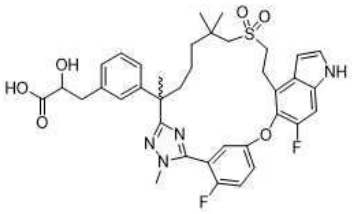
[3601]

[3602] 단계 C: 라세믹 단계 B 생성물(300 mg)을 다음 조건 하에 키랄 SFC에 적용하였다: 기기: SFC-150(Thar, Waters); 컬럼: IG 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(0.2% 메탄올 암모니아) = 75/25; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4분; 샘플 용액: 32 mL 메탄올 및 디클로로메탄에 300 mg 용해; 주입 부피: 0.7 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(126.8 mg, 42%)을 화합물 133A로 지정하고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(121.2 mg, 40%)을 화합물 133B로 지정한다. 둘 다 백색 고체이다.

[3603] 화합물 133A: MS(ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.89분, 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 003). 키랄 순도: 100%(100% ee; 체류 시간: 1.78분; 키랄-HPLC 방법: 컬럼: IG-3 4.6*100 mm 3 μm 처리; Acq. 방법 Set: IG 20% B3; 공용매: 이산화탄소/이소프로필 알코올 [첨가물로서 1% 암모니아(메탄올 중 7 M)]; 주입 부피: 7.00 μL; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.29(m, 3H), 7.21-7.17(m, 3H), 7.07-6.98(m, 3H), 6.60(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.34(m, 4H), 3.27-3.16(m, 2H), 3.05-2.92(m, 3H), 2.89-2.85(m, 1H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.12-2.03(m, 2H), 1.69-1.57(m, 1H), 1.39-1.28(m, 1H), 1.22-1.12(m, 1H), 1.08-1.05(m, 6H), 0.99-0.90(m, 4H) ppm.

[3604] 화합물 133B: MS(ESI): 802 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 012). 키랄 순도: 99%(98% ee; 체류 시간: 2.1분). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.29(m, 3H), 7.21-7.17(m, 3H), 7.05-7.00(m, 3H), 6.60(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.39-3.35(m, 4H), 3.27-3.16(m, 2H), 3.04-2.92(m, 3H), 2.89-2.85(m, 1H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.15-2.00(m, 2H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.39-1.29(m, 1H), 1.19-1.12(m, 1H), 1.08-1.05(m, 6H), 1.00-0.90(m, 4H) ppm.

[3605] **실시예 134. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-하이드록시-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



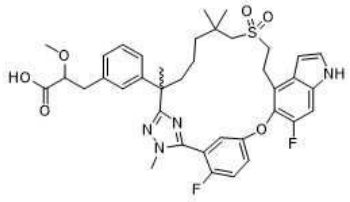
[3606]

[3607] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 2-(벤질옥시)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 69-24, 450 mg, 0.76 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(188 mg)를 다음 조건 하에 기기 SFC-80(Thar, Waters)을 사용하여 실시예 6의 상응하는 단계 E에 기재된 바와 같이 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: IC 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 60/40; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.0분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올 및 디클로로메탄에 188 mg 용해; 주입 부피: 0.6 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(75 mg, 40%)을 실시예 6의 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 134A(48.9 mg, 69%, 백색 고체)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(73 mg, 39%)을 실시예 6의 단계 G에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 134B(64.9 mg, 92%, 백색 고체)를 수득하였다.

[3608] 화합물 134A: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.32(m, 3H), 7.24-7.15(m, 4H), 7.10(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.27(s, 1H), 3.87(d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.39-3.38(m, 2H), 3.30-3.21(m, 2H), 3.08-3.03(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.83-2.77(m, 2H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.62-1.55(m, 1H), 1.35-1.24(m, 2H), 1.20-1.17(m, 1H), 1.07(s, 6H) ppm.

[3609] 화합물 134B: MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32(m, 3H), 7.24-7.14(m, 4H), 7.10(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28-4.24(m, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.33(m, 2H), 3.28-3.19(m, 2H), 3.07-3.02(m, 1H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.86-2.77(m, 2H), 2.20-2.13(m, 1H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.61-1.53(m, 1H), 1.37-1.31(m, 2H), 1.28-1.17(m, 1H), 1.07(s, 6H) ppm.

[3610] **실시예 135. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메톡시-프로판산**



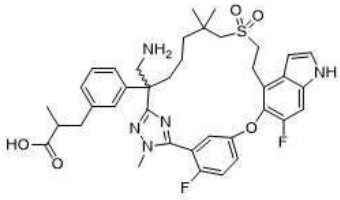
[3611]

[3612] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메톡시프로파노에이트(중간체 69-25, 810 mg, 1.58 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(328 mg)를 다음 조건 하에 기기 SFC-150(Thar, Waters)을 사용하여 실시예 6의 단계 E에 기재된 바와 같이 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 80/20; 유속: 140 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.1분; 샘플 용액: 31 mL 메탄올 및 디클로로메탄에 328 mg 용해; 주입 부피: 1.3 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(151 mg, 46%)을 실시예 6의 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 135A(135.4 mg, 94%, 백색 고체)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(144 mg, 44%)을 실시예 6의 단계 G에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 135B(124.3 mg, 91%, 백색 고체)를 수득하였다.

[3613] 화합물 135A: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.86분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31(m, 3H), 7.24-7.15(m, 3H), 7.14-7.00(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.84(m, 4H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.30-3.20(m, 5H), 3.03-2.91(m, 2H), 2.87-2.78(m, 2H), 2.19-2.14(m, 1H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.63-1.57(m, 1H), 1.37-1.31(m, 2H), 1.24-1.15(m, 1H), 1.07(s, 6H) ppm.

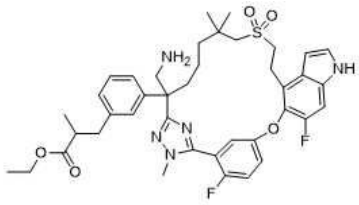
[3614] 화합물 135B: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.86분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32(m, 3H), 7.24-7.17(m, 3H), 7.14-7.00(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89-3.87(m, 4H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.29-3.18(m, 5H), 3.03-2.92(m, 2H), 2.88-2.79(m, 2H), 2.20-2.13(m, 1H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.65-1.55(m, 1H), 1.37-1.30(m, 2H), 1.24-1.16(m, 1H), 1.07(s, 6H) ppm

[3615] **실시예 136. 3-[3-[6-(아미노메틸)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[3616]

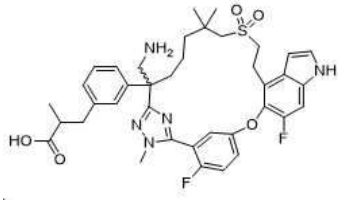
[3617] *에틸 3-[3-[6-(아미노메틸)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[3618]

[3619] 단계 A: 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 20의 단계 B 생성물, 200 mg, 0.268 mmol)의 교반된 용액에 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드(152 mg, 0.536 mmol) 및 메탄올 중 7.0 M NH_3 용액(8.0 ml)을 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 고체 나트륨 보로하이드라이드(20.3 mg, 0.536 mmol)로 처리하고 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)에 붓고 여과하여 무기 침전물을 제거하였다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 50%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.59분, 순도: 82%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

[3620] *화합물 136A 및 136B: 3-[3-[6-(아미노메틸)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



[3621]

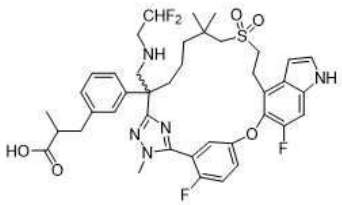
[3622] 단계 B: 라세믹 단계 A 생성물(200 mg)을 다음 분리 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/에탄올(첨가물로서 0.5% 메탄올 암모니아) = 60/40; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 8.0분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올에 200 mg 용해; 주입 부피: 1.0 ml. 첫번째 용리액은 부분입체이성질체 1(70 mg, 35%, 백색 고체)이며; 그의 키랄 순도는 96.8%(e.e. %)이다. (키랄 HPLC 조건: 컬럼: AS-3 4.6*100 mm 3 μm; 이동상: 이산화탄소 /에탄올(1% 암모니아, 첨가물로서 메탄올 중 7M 암모니아) = 75/25; 주입 부피: 7.5 μL; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; CST 배압: 2000 psi; CST 컬럼 온도: 40℃. 체류 시간: 2.44분). 이 부분입체이성질체 1을 실시예 133의 단계 B에 기재된 조건을 사용하여 추가로 가수분해하여 화합물 136A(63.1 mg, 94%, 백색 고체)를 수득한다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(70 mg, 35%, 백색 고체; 키랄 순도: ee >99%; 체류 시간: 4.21분)을 실시예 133의 단계 B에 기재된 조건을 사용하여 추가로 가수분해하여 화합물 136B(39.5 mg, 59%, 백색 고체)를 수득한다.

[3623] 화합물 136A: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.54분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400

MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.24(m, 5H), 7.19(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.14(m, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.98-6.90(m, 1H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.62-3.51(m, 2H), 3.40-3.35(m, 2H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 2.84-2.79(m, 1H), 2.69-2.63(m, 2H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.48-1.40(m, 1H), 1.29-1.22(m, 1H), 1.13(s, 3H), 1.11-1.08(m, 3H), 1.05-0.95(m, 1H), 0.92(s, 3H) ppm. 키랄 순도: e.e. >99%. (키랄 HPLC 조건: 컬럼: AS-3 4.6*100 mm 3 μm; 이동: 이산화탄소/메탄올 [첨가물로서 0.2% 암모니아(메탄올 중 7M)] = 80:20; 주입 부피: 7.50 μl; 실행 시간: 6.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃; 체류 시간 = 2.29분).

[3624] 화합물 136B: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.55분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.25(m, 5H), 7.19(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.14(m, 1H), 7.06-7.05(m, 1H), 6.98-6.90(m, 1H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.62-3.51(m, 2H), 3.40-3.35(m, 2H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.97-2.91(m, 2H), 2.83-2.79(m, 1H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.48-1.42(m, 1H), 1.29-1.25(m, 1H), 1.12(s, 3H), 1.11-1.08(m, 3H), 1.01-0.97(m, 1H), 0.92(s, 3H) ppm. 키랄 HPLC 순도: e.e. >99%, 체류 시간: 3.62분.

[3625] **실시예 137. 3-[3-[6-[(2,2-디플루오로에틸아미노)메틸]-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[3626]

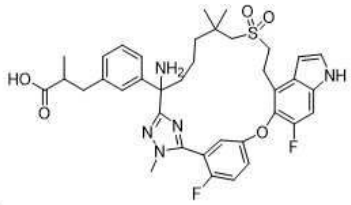
[3627] 메탄올 중 7.0 M NH_3 용액과 2,2-디플루오로에탄-1-아민(271 mg, 3.35 mmol)을 교환하여, 실시예 136A 및 136B에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 B)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 136A 및 136B의 상응하는 단계 A에서 수득한 라세믹 에틸 에스테르(280 mg)를 다음 조건을 사용하여 키랄 HPLC 정제에 적용하였다: 컬럼: Chiralpak IC; 컬럼 크기: 50 mm I.D. x 250 mm L, 10 μm; 샘플 용액: 이동상 중 1.1 mg/mL; 주입: 5 mL; 이동상: 헥산/디클로로메탄/이소프로필 알코올 = 75/15/10(V/V/V); 유속: 60 mL/분; 파장: UV 214 nm; 온도: 38℃. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(120 mg, 43%)을 실시예 136A 및 136B의 단계 B에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 137A(86.6 mg, 75%)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(120 mg)을 추가로 가수분해하여 137B(56 mg, 48%)를 수득하였다.

[3628] 화합물 137A: MS(ESI): 784 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.65분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.22-7.18(m, 3H), 7.07-7.05(m, 2H), 6.98(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.98-5.67(m, 1H), 3.89(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.31(m, 4H), 3.23-3.18(m, 2H), 2.96-2.77(m, 5H), 2.63-2.59(m, 2H), 2.08-2.04(m, 2H), 1.74-1.64(m, 1H), 1.40-1.32(m, 1H), 1.18-1.14(m, 1H), 1.10-1.05(m, 6H), 0.98(s, 3H), 0.91-0.85(m, 1H) ppm. 키랄 순도: ee % >99%. (키랄-HPLC 조건: 분석 방법: 컬럼: IG(4.6*250 mm 5 μm); 이동상: n-헥산(0.1% 트리플루오르아세트산): IPA(0.1% 트리플루오로아세트산) = 80:20; 파장: 290 nm; 유속: 1 mL/분; 온도: 40℃. 체류 시간 = 10.38분, 100%(290 nm).

[3629] 화합물 137B: MS(ESI): 784 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.21-7.18(m, 3H), 7.07-7.04(m, 2H), 6.98(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.95-5.64(m, 1H), 3.88(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.38-3.31(m, 4H), 3.23-3.18(m, 2H), 2.98-2.77(m, 5H), 2.66-2.59(m, 2H), 2.08-2.02(m, 2H), 1.72-1.61(m, 1H), 1.40-1.33(m, 1H), 1.18-1.14(m, 1H), 1.09-1.05(m, 6H), 0.97(s, 3H), 0.94-0.87(m, 1H) ppm. 키랄 순도: e.e. % >99%(키랄-HPLC 조건: 분석 방법: 컬럼: IG(4.6*250 mm 5 μm); 이동상: n-헥산(0.1% TFA) : IPA(0.1% TFA) = 80:20; 파장: 290 nm; 유속: 1 ml/분; 온도: 40℃. RT = 12.85분, 100%(290 nm).

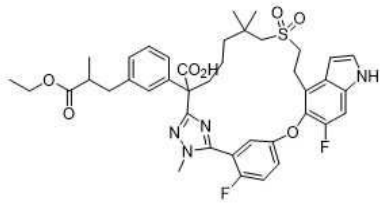
[3630] **실시예 138. 3-[3-(6-아미노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)**

페닐]-2-메틸-프로판산



[3631]

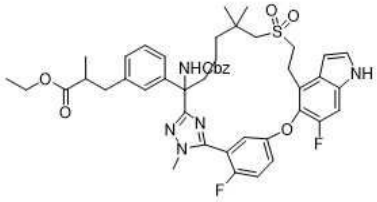
[3632] *6-[3-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로필)페닐]-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-카르복실산*



[3633]

[3634] 단계 A: 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(1.0 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-6-포름일-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 20의 단계 B 생성물, 100 mg, 0.134 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 이수소 포스페이트(72.9 mg, 0.536 mmol), 나트륨 클로라이트(60.6 mg, 0.67 mmol) 및 2-메틸-2-부텐(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 49%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.98분, 순도: 69%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

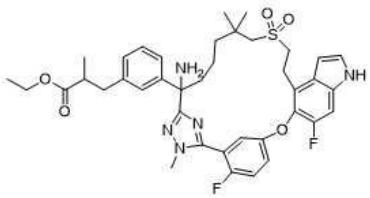
[3635] *에틸 3-[3-[6-(벤질옥시카르보닐아미노)-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[3636]

[3637] 단계 B: 톨루엔(4.0 mL) 중 단계 A 생성물(50 mg, 0.0655 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(20 mg, 0.197 mmol) 및 디페닐 아지도포스페이트(27 mg, 0.0983 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 벤질 알코올(35.4 mg, 0.328 mmol)로 처리하고 110℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 18%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 868 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.08분, 순도: 55%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

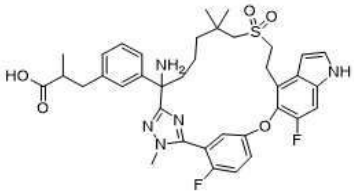
[3638] *에틸 3-[3-(6-아미노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[3639]

[3640] 단계 C: 에탄올(1.0 mL) 중 단계 B 생성물(10 mg, 0.0115 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 5.0 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(9.0 mg, 조질)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: 71%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

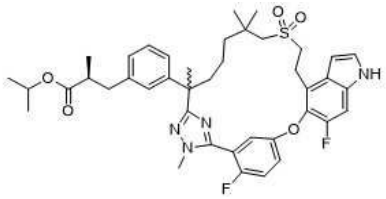
[3641] *화합물 138: 3-[3-(6-아미노-22,28-디플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산*



[3642]

[3643] 단계 D: 테트라하이드로푸란/메탄올/물(V/V/V = 2/2/1, 1.0 mL) 중 단계 C 생성물(9.0 mg, 0.0123 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(10.3 mg, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.5 mg, 19% 2 단계)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.55분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.35(m, 2H), 7.30(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 5H), 7.04-6.93(m, 1H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92(t, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.48-3.37(m, 2H), 3.27-3.22(m, 2H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.83-2.80(m, 1H), 2.63-2.50(m, 2H), 2.39-2.30(m, 1H), 2.15-2.07(m, 1H), 1.84-1.78(m, 1H), 1.42-1.38(m, 1H), 1.29-1.21(m, 1H), 1.10- 1.04(m, 7H), 0.99(d, *J* = 2.0 Hz, 3H) ppm.

[3644] **실시예 139. 이소프로필 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**

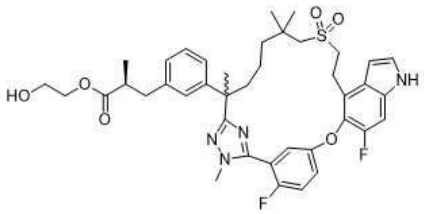


[3645]

[3646] *이*소-프로판올(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 140.8 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 농축 황산(0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(60 mL)로 용해시키고, 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼(20 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 0-70% 중 에틸 아세테이트로 용리)으로 정제하여 표제 화합물(133.4 mg; 수율 89%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$, 체류

시간: 2.24분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.30(m, 3H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.95(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82-4.78(m, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.38-3.34(m, 2H), 3.24-3.19(m, 1H), 2.95(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.64-2.58(m, 2H), 2.14(td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.80(td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.61-1.57(m, 1H), 1.35-1.30(m, 1H), 1.21-1.18(m, 1H), 1.12(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.06-1.03(m, 13H), 0.90-0.86(m, 1H) ppm.

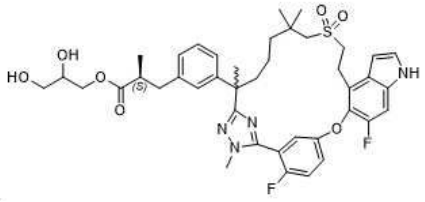
[3647] **실시예 140. 2-하이드록시에틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3648]

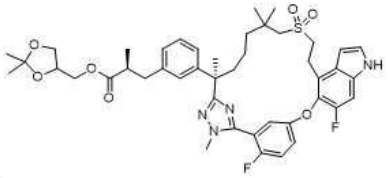
[3649] 디클로로메탄(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 147 mg, 0.21 mmol) 및 에탄-1,2-디올(261 mg, 4.2 mmol)의 교반된 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(60 mg, 0.3 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(2.4 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하고 농축하고 동결건조시켜 표제 화합물(100.5 mg; 수율 64%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.01분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.30(m, 3H), 7.22-7.14(m, 3H), 7.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.02-3.98(m, 2H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.59-3.56(m, 2H), 3.38 -3.33(m, 4H), 3.24-3.18(m, 1H), 2.95(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.88-2.85(m, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.73-2.61(m, 2H), 2.14(td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.81(td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.62-1.56(m, 1H), 1.33-1.29(m, 1H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.06-1.05(m, 9H) ppm.

[3650] **실시예 141. 2,3-디하이드록시프로필 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3651]

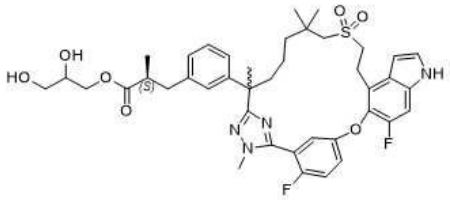
[3652] *(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1*



[3653]

[3654] 단계 A: 디클로로메탄(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 141 mg, 0.2 mmol) 및 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(132 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 4-디메틸아미노피리딘(2.4 mg, 0.02 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(57 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(150 mg, 수율 92%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 819 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 2.16분, 순도: 54%(214 nm)(LC-MS 방법 017).

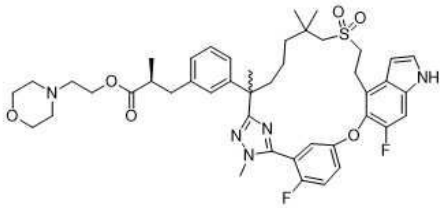
[3655] *화합물 141: 2,3-디하이드록시프로필 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1*



[3656]

[3657] 단계 B: 아세톤(10 mL) 중 단계 A 생성물(150 mg, 0.18 mmol)의 교반된 용액에 5 N 염산(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 중 0~100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(55.1 mg; 39%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 779 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.94분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.36-7.30(m, 3H), 7.22-7.14(m, 3H), 7.03-6.97(m, 3H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.98-3.93(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.67(m, 1H), 3.48-3.35(m, 5H), 3.24-3.19(m, 1H), 2.95(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89-2.84(m, 1H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.72-2.60(m, 2H), 2.14(td, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.81(td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.60-1.56(m, 1H), 1.36-1.29(m, 1H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.06-1.04(m, 10H) ppm.

[3658] **실시예 142. 2-모르폴리노에틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**

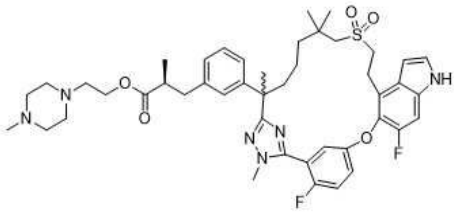


[3659]

[3660] 디클로로메탄(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-

6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 147 mg, 0.21 mmol) 및 2-모르폴리노에탄-1-올(82.5 mg, 0.63 mmol)의 교반된 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(60 mg, 0.33 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(2.4 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-25% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(102.7 mg; 수율 64%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 818 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.66분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.35-7.31(m, 3H), 7.22-7.20(m, 2H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.86(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.62-3.60(m, 4H), 3.38-3.35(m, 2H), 3.25-3.20(m, 1H), 2.95(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.79(m, 2H), 2.70-2.62(m, 2H), 2.51-2.46(m, 2H), 2.3-2.37(m, 4H), 2.14(td, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.81(td, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 1.67(s, 3H), 1.62-1.56(m, 1H), 1.35-1.27(m, 2H), 1.22-1.16(m, 1H), 1.06-1.05(m, 10H) ppm.

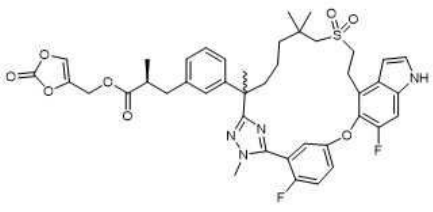
[3661] **실시예 143. 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3662]

[3663] 디클로로메탄(1.5mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 150 mg, 0.213 mmol)의 교반된 용액에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-올(37 mg, 0.26 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(45 mg, 0.234 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(2.6 mg, 0.0213 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용리로 정제하여 표제 화합물(108 mg, 60.5 %)을 수득하였다. MS(ESI): 831 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.64분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.28(m, 3H), 7.22-7.13(m, 3H), 7.03(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97-6.95(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.10-4.00(m, 2H), 3.85(d, *J* = 2.2Hz, 3H), 3.40-3.20(m, 2H), 3.28-3.19(m, 2H), 2.94(d, *J* = 13.6Hz, 1H), 2.85-2.78(m, 2H), 2.70-2.60(m, 2H), 2.60-2.40(m, 6H), 2.40-2.29(m, 4H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.82-1.78(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.63-1.50(m, 1H), 1.40-1.25(m, 4H), 1.26-1.15(m, 2H), 1.06-1.03(m, 10H) ppm.

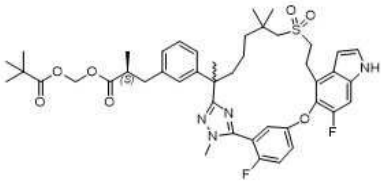
[3664] **실시예 144. (2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.$1^{2,5}$.$0^{15,23}$.$0^{16,20}$]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3665]

[3666] 아세톤(5 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 100 mg, 0.142 mmol)의 교반된 용액에 4-(브로모메틸)-1,3-디옥솔-2-온(30 mg, 0.168 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(29 mg, 0.210 mmol)를 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 나트륨 비카르보네이트(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 0-60% 중 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(67 mg, 58 % 수율)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 803 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.98분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.48-7.39(m, 2H), 7.32(d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.11(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.94(dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 4.88-4.83(m, 2H), 3.78(d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.25-3.08(m, 3H), 2.98(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.82(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.73-2.65(m, 1H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.10-2.05(m, 1H), 1.73-1.64(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.55-1.45(m, 1H), 1.29-1.13(m, 2H), 1.02-0.96(m, 10H) ppm.

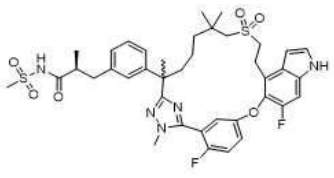
[3667] **실시예 145. (피발로일옥시)메틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3668]

[3669] 아세톤(5mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 1.00 eq, 100 mg, 0.142 mmol)의 용액에 클로로메틸 피발레이트(0.025 mL, 0.173 mmol), 트리에틸아민(0.023 mL, 0.168 mmol) 및 칼륨 요오다이드(2.0 mg, 0.0120 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(10 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 증발을 통해 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르 0-60% 중 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(31 mg, 25.6 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 819 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.31(m, 3H), 7.23-7.18(m, 2H), 7.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00-6.97(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.67(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.61(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.41-3.33(m, 2H), 3.27-3.14(m, 2H), 2.95(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.90-2.86(m, 1H), 2.80(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.70-2.60(m, 2H), 2.16 - 2.07(m, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.62-1.52(m, 1H), 1.37-1.24(m, 2H), 1.16(s, 9H), 1.08-1.06(m, 10H) ppm.

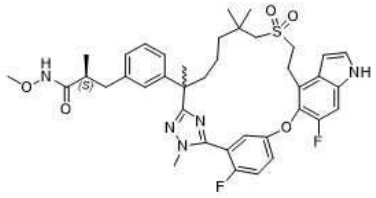
[3670] **실시예 146. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-N-메틸술포닐-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3671]

[3672] 디클로로메탄(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 100 mg, 0.14 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(28.3 mg, 0.28 mmol), 메탄 술폰아미드(20 mg, 0.21 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(26 mg, 0.17 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(5.1 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 *Prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(37 mg, 37%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 782 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.89분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.34(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.22-7.16(m, 3H), 7.07-6.98(m, 3H), 6.61(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.86(d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.38-3.34(m, 2H), 3.27-3.23(m, 1H), 2.95(s, 3H), 2.91(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.85-2.76(m, 2H), 2.66-2.61(m, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.50-1.43(m, 1H), 1.34-1.19(m, 3H), 1.09(d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.05(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.98-0.93(m, 1H) ppm.

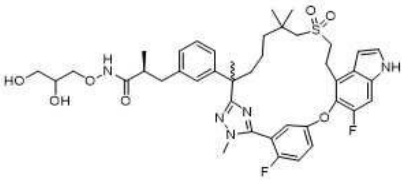
[3673] **실시예 147. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-메톡시-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3674]

[3675] 디클로로메탄(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 150 mg, 0.213 mmol)의 교반된 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(49 mg, 0.256 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(28 mg, 0.207 mmol), *O*-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(35 mg, 0.419 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.0040 mL, 0.0232 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(81 mg, 0.663 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 나트륨 비카르보네이트 용액(10 mL)으로 급랭시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(74 mg, 47%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 734 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.93분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.25-7.13(m, 3H), 7.05(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.46(s, 3H), 3.42-3.36(m, 2H), 3.31-3.16(m, 2H), 2.89(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.83-2.74(m, 2H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.20-2.12(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.62-1.47(m, 1H), 1.37-1.18(m, 2H), 1.11(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09-0.94(m, 7H) ppm.

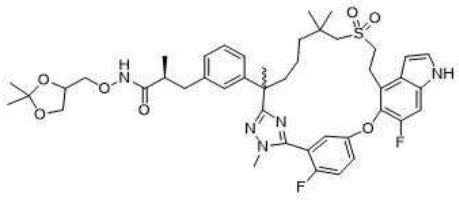
[3676] **실시예 148. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3677]

[3678] *(2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-*

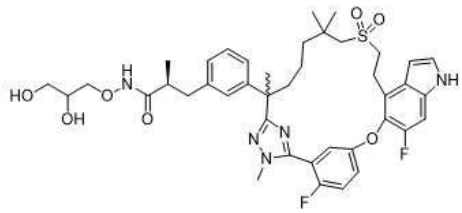
[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1



[3679]

[3680] 디클로로메탄(10 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 100 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 O-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)하이드록실아민(110 mg, 0.75 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(59 mg, 0.45 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(43 mg, 0.25 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(33 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물(30 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(115 mg, 92%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 834 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: 91%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

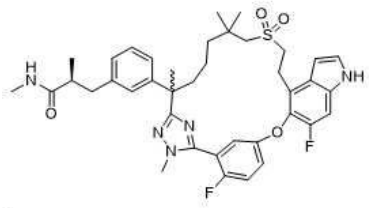
[3681] *화합물 148: (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1*



[3682]

[3683] 아세톤(5 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산(실시예 7, 108 mg, 0.013 mmol)의 교반된 용액에 5N 염산(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 중 0~100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(33 mg; 수율 32%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 794 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.82분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.38-7.31(m, 3H), 7.23-7.14(m, 3H), 7.03(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.96(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.71-3.65(m, 2H), 3.62-3.57(m, 1H), 3.50-3.47(m, 2H), 3.38-3.36(m, 2H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.89(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81-2.76(m, 2H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.38-2.30(m, 1H), 2.17-2.11(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.55-1.51(m, 1H), 1.29-1.20(m, 3H), 1.11-1.00(m, 10H) ppm.

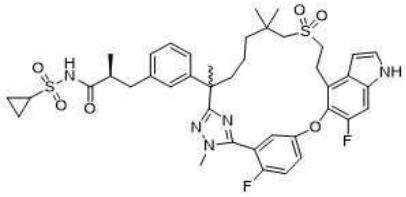
[3684] **실시예 149. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N,2-디메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3685]

[3686] 디클로로메탄(10mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 150 mg, 0.213 mmol)의 교반된 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(49 mg, 0.256 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(28 mg, 0.207 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드(28 mg, 0.415 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.0040 mL, 0.0232 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(81 mg, 0.663 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트(10 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(97 mg, 63 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.93분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.26-7.13(m, 3H), 7.05-6.94(m, 3H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.44-3.36(m, 2H), 3.31-3.13(m, 2H), 2.93-2.71(m, 3H), 2.60(s, 3H), 2.58-2.41(m, 2H), 2.25-2.08(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.62-1.48(m, 1H), 1.37-1.19(m, 2H), 1.09-1.00(m, 10H) ppm.

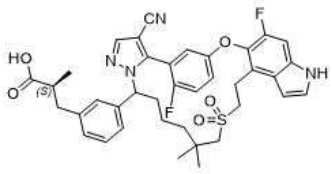
[3687] **실시예 150. (2S)-N-사이클로프로필술포닐-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3688]

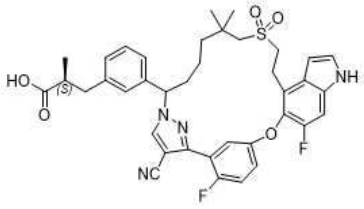
[3689] 디클로로메탄(5 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산(실시예 7, 150 mg, 0.213 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로판 술폰아미드(31 mg, 0.255 mmol) 트리에틸아민(0.059 mL, 0.426 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(7.8 mg, 0.0638 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(49 mg, 0.255 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(94 mg, 0.116 mmol, 수율 54.67%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 808 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.93분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32(m, 2H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.15(m, 3H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.99(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42-3.33(m, 2H), 3.26-3.19(m, 1H), 2.92(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.71(m, 3H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.18-2.09(m, 1H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.53-1.45(m, 1H), 1.38-1.11(m, 4H), 1.09(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.01-0.94(m, 3H), 0.89-0.83(m, 1H) ppm.

[3690] **실시예 151. (2S)-3-[3-(3-시아노-23,29-디플루오로-11,11-디메틸-13,13-디옥소-25-옥사-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



[3691] 및

[3692] **실시예 152. (2S)-3-[3-(3-시아노-22,28-디플루오로-10,10-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



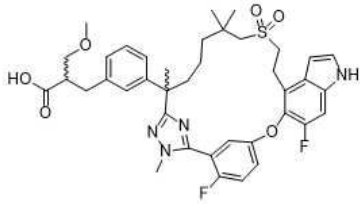
[3693]

[3694] 에틸 3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(실시예 22의 단계 A 생성물)와 에틸 (2S)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 33-2, 2 g, 4.58 mmol)를 교환하여, 실시예 22에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 F)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 2개의 위치이성질체를 단계 F에서 prep-HPLC에 의해 분리하였다. 부분입체이성질체의 혼합물인 첫번째 용리액을 화합물 151(15.6 mg)로 지정하고; 부분입체이성질체의 혼합물인 두번째 용리액을 화합물 152(25.2 mg)로 지정한다.

[3695] 화합물 151: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.87분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.08(s, 1H), 7.40-7.20(m, 7H), 7.16-7.13(m, 1H), 7.00-6.89(m, 1H), 6.60(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.16-5.11(m, 1H), 3.48-3.21(m, 3H), 3.19-3.10(m, 1H), 3.04-2.91(m, 3H), 2.72-2.61(m, 2H), 2.43-2.28(m, 1H), 2.04- 1.91(m, 1H), 1.61-1.50(m, 1H), 1.33-1.23(m, 1H), 1.20-0.94(m, 10H), 0.90-0.78(m, 1H) ppm.

[3696] 화합물 152: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.87분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.22(s, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.30-7.23(m, 3H), 7.21- 7.14(m, 3H), 7.16-7.11(m, 1H), 6.64-6.63(m, 1H), 5.43(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.44-3.40(m, 2H), 3.20-3.13(m, 2H), 2.99-2.91(m, 1H), 2.70-2.62(m, 4H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.94- 1.87(m, 1H), 1.43-1.31(m, 2H), 1.15-1.08(m, 8H), 0.99(s, 3H) ppm.

[3697] **실시예 153. 2-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-3-메톡시-프로판산의 부분입체이성질체 1, 2, 및 3**



[3698]

[3699] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트(중간체 69-19, 1.6 g, 3.1 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6

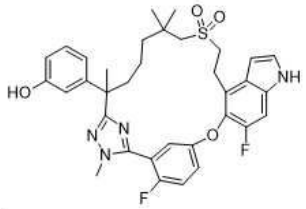
의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 에스테르(240 mg)를 다음 조건 하에 키랄 prep-HPLC를 사용하여 실시예 6의 상응하는 단계 E에 기재된 바와 같이 키랄 분리에 적용하였다: 컬럼: Chiralpak IC 50*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 38℃; 이동상: 헥산/에탄올 = 80/20(V/V); 유속: 30 mL/분; 검출 파장: 254 nm; 샘플 용액: 이동상 중 0.5 mg/mL; 주입 부피: 20 mL. 부분입체이성질체 1(아마도 2개의 부분입체이성질체의 혼합물일 가능성이 있음)인 첫번째 용리액(90 mg, 38%)을 추가로 가수분해하여 화합물 153A(77.4 mg, 88%)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(45 mg, 19%)을 추가로 가수분해하여 화합물 153B(40 mg, 90%)를 수득하였다. 거울상이성질체 3인 세번째 용리액(45 mg, 19%)을 실시예 6의 상응하는 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 153C(40 mg, 90%)를 수득하였다.

[3700] 화합물 153A: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28(m, 3H), 7.23-7.13(m, 3H), 7.06-6.97(m, 3H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.49-3.35(m, 4H), 3.28-3.14(m, 5H), 2.92-2.72(m, 5H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.61-1.53(m, 1H), 1.35-1.29(m, 2H), 1.22-1.15(m, 1H), 1.05(s, 3H), 1.04(s, 3H) ppm.

[3701] 화합물 153B: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.23-7.13(m, 3H), 7.07-6.97(m, 3H), 6.61(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.49-3.35(m, 4H), 3.28-3.14(m, 5H), 2.92-2.72(m, 5H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.61-1.53(m, 1H), 1.35-1.29(m, 2H), 1.22-1.15(m, 1H), 1.05(s, 3H), 1.04(s, 3H) ppm.

[3702] 화합물 153C: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.23-7.14(m, 3H), 7.07-6.97(m, 3H), 6.61(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.35(m, 4H), 3.27-3.14(m, 5H), 2.92-2.72(m, 5H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.61-1.53(m, 1H), 1.35-1.29(m, 2H), 1.22-1.15(m, 1H), 1.05(s, 3H), 1.04(s, 3H) ppm.

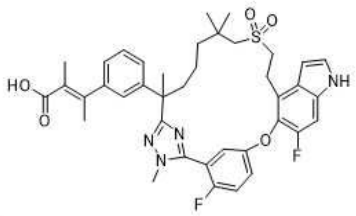
[3703] **실시예 154. 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페놀**



[3704]

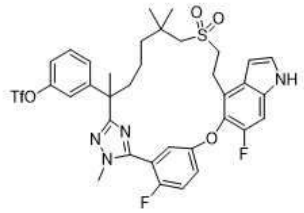
[3705] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸-하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 69-20, 6.5 g, 13.2 mmol)를 교환하여, 표제 화합물(2.2 g)을 실시예 6에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 635 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.85분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.22-7.18(m, 2H), 7.05(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67-6.55(m, 4H), 3.85(d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.40-3.36(m, 2H), 3.27-3.15(m, 2H), 2.87(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.14-2.07(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.63-1.52(m, 1H), 1.35-1.10(m, 3H), 1.05(s, 3H), 1.04(s, 3H) ppm.

[3706] **실시예 155. (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부트-2-엔산**



[3707]

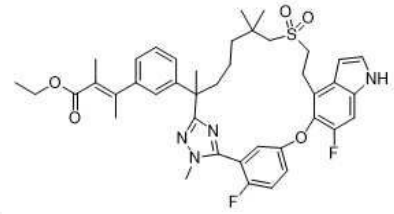
[3708] *[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐] 트리플루오로메탄술포네이트*



[3709]

[3710] 단계 A: 디클로로메탄(20 mL) 중 실시예 154(2 g, 13.9 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(5 mL, 27.8 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(2.3 mL, 21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 물(20 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 53%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.08분, 순도: 93%(214 nm). (LC-MS 방법 034).

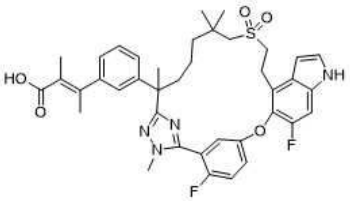
[3711] *에틸 (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부트-2-에노에이트*



[3712]

[3713] 단계 B: 디메틸포름아미드(10 mL) 중 단계 A 생성물(1.2 g, 1.6 mmol)의 교반된 용액에 에틸 *(E)*-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부트-2-에노에이트(중간체 126, 0.6 g, 2.3 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(0.25 g, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(730 mg, 73%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 034).

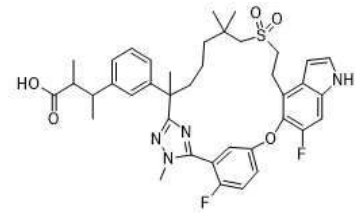
[3714] *화합물 155. (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부트-2-엔산*



[3715]

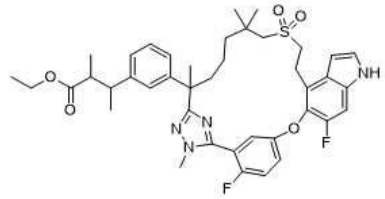
[3716] 단계 C: 메탄올(0.6 mL), 물(0.2 mL) 및 테트라하이드로푸란(0.2 mL) 중 단계 B 생성물(50 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(8.4 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(35 mg, 수율: 73%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.94분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.26(m, 4H), 7.22-7.16(m, 2H), 7.15-7.11(m, 1H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.93-6.90(m, 1H), 6.61(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.25(m, 3H), 3.23-3.15(m, 1H), 2.94(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.81(m, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.20-2.10(m, 4H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.64-1.54(m, 4H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.26-1.20(m, 2H), 1.051(s, 3H), 1.055(s, 3H) ppm.

[3717] **실시예 156. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부탄산**



[3718]

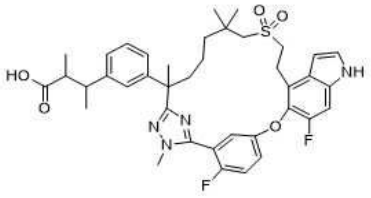
[3719] *에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부타노에이트*



[3720]

[3721] 단계 A: 에탄올(20 mL) 중 실시예 155의 단계 B 생성물(360 mg, 0.483 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(50% 습식, 10%, 100 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에탄올(10 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(315 mg, 수율: 88%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.11분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 034).

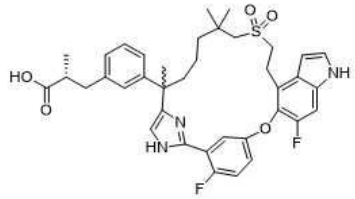
[3722] *화합물 156: 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부탄산*



[3723]

[3724] 단계 B: 테트라하이드로푸란/메탄올 /물(V/V/V = 3/1/1, 1 mL) 중 단계 B 생성물(15 mg, 0.02 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(4.2 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(7 mg, 48%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.94분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD3OD) δ 7.36-7.29(m, 3H), 7.22-7.11(m, 3H), 7.07-6.94(m, 3H), 6.60(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.89-3.80(s, 3H), 3.39-3.34(m, 2H), 3.24-3.16(m, 1H), 3.01-2.92(m, 2H), 2.88-2.71(m, 2H), 2.59-2.49(m, 1H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.83-1.74(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.62-1.56(m, 1H), 1.38-1.28(m, 4H), 1.19-1.14(m, 2H), 1.09-0.99(m, 9H) ppm.

[3725] **실시예 157. (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[3726]

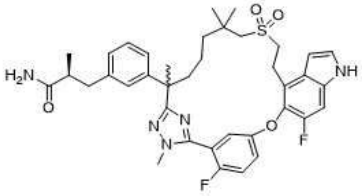
[3727] 메틸 (2S)-3-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-14)와 메틸 (2R)-3-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-15, 22 g, 28.5 mmol)를 교환하여, 실시예 129에 대해 기재된 반응 순서 절차(단계 A 내지 C)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 SFC 키랄 분리 조건은 다음과 같다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 60/40; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.5분; 샘플 용액: 65 ml 메탄올에 1400 mg 메틸 에스테르 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(490 mg, 35%)을 추가로 가수분해하여 화합물 157A(476.6 mg, 99%)를 수득하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(500 mg, 36%)을 추가로 가수분해하여 화합물 157B(480.7 mg, 98%)를 수득하였다.

[3728] 화합물 157A: MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.53(dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.26-7.24(m, 2H), 7.19-7.16(m, 2H), 7.08(s, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.62(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.45-3.32(m, 3H), 3.13-3.07(m, 1H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.90-2.74(m, 2H), 2.65-2.59(m, 2H), 2.14-2.09(m, 1H), 1.99-1.94(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.42-1.28(m, 3H), 1.15(s, 3H), 1.08(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95(s, 3H), 0.87-0.79(m, 1H) ppm. 키랄 순도: e.e.% = 99.4%(키랄-HPLC 방법: 컬럼: (R,R) Whelk-O1 4.6*100 mm 3.5 μm; 이동: 이산화탄소/메탄올 [첨가물로서 0.2% 암모니아(에탄올 중 7 M)]; 주입 부피: 5.00 uL; 채널 이름: PDA Ch2 254 nm @ 4.8 nm; 실행 시간: 3.0분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi; 컬럼 온도: 40℃. 체류 시간 = 1.730분, 99.7%(254 nm)).

[3729] 화합물 157B: MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.54(dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.41-7.35(m, 3H), 7.29(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.22-7.16(m, 2H), 7.08(s, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.63(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.47-3.31(m, 3H), 3.16-3.11(m, 1H), 2.96-2.80(m, 3H), 2.67-2.62(m, 2H), 2.18-2.12(m, 1H), 2.05-1.99(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.57-1.52(m,

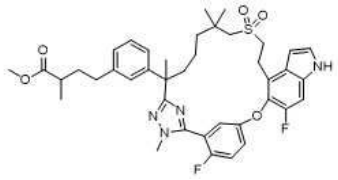
1H), 1.37-1.27(m, 2H), 1.19(s, 3H), 1.10(d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94(s, 3H), 0.83-0.77(m, 1H) ppm. 키랄 순도: e.e. % = 99.4%(체류 시간: 1.49분; 화합물 157A와 동일한 방법)

[3730] **실시예 158. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**

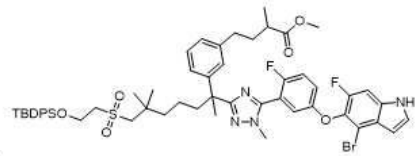
[3731] 

[3732] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.1^{2,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 100 mg, 0.14 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 클로라이드(38 mg, 0.709 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(33 mg, 0.170 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(23 mg, 0.170 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.049 mL, 0.284 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 60 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분, 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28(m, 3H), 7.23-7.11(m, 3H), 7.03-6.95(m, 3H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.27-3.13(m, 2H), 2.91-2.75(m, 3H), 2.60-2.51(m, 2H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.87-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.60-1.51(m, 1H), 1.29-1.26(m, 1H), 1.23-1.16(m, 1H), 1.10-0.96(m, 10H) ppm.

[3733] **실시예 159. 메틸 4-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부타노에이트**

[3734] 

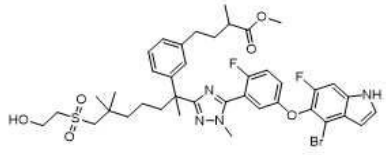
[3735] *메틸 4-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸부타노에이트*

[3736] 

[3737] 단계 A: 피리딘(40 mL) 중 메틸 4-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸부타노에이트(중간체 129, 5.0 g, 6.78 mmol) 및 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1, 4.27 g, 8.14 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 술페이트(3.26 g, 27.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 100 mL에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 N 염산, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5.0 g, 69%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 1067, 1069 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.73분, 순

도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 033).

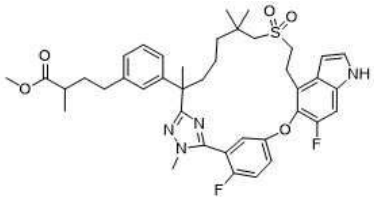
[3738] *메틸 4-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸부타노에이트*



[3739]

[3740] 단계 B: 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 단계 A 생성물(5.0 g, 4.68 mmol)의 교반된 용액에 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중 1.0 M, 18.7 mL, 18.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 용액을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-85% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.2 g, 93%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 829, 831 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.09분, 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 003).

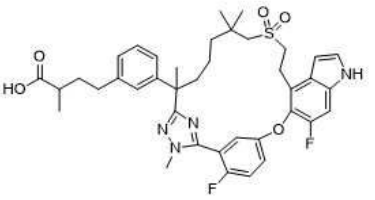
[3741] *화합물 159: 메틸 4-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부타노에이트*



[3742]

[3743] 단계 C: 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 메틸 4-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸부타노에이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 3.2 g, 3.86 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(1.8 g)을 제조하였다. MS(ESI): 733 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.08분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.29(m, 3H), 7.22-7.18(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 7.00-6.96(m, 3H), 6.60(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.60(d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.28-3.17(m, 2H), 2.95-2.91(m, 1H), 2.80(t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.53-2.50(m, 2H), 2.41-2.35(m, 1H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.90-1.78(m, 2H), 1.67(s, 3H), 1.64-1.57(m, 2H), 1.34-1.29(m, 1H), 1.21-1.15(m, 1H), 1.11-0.99(m, 10H).

[3744] **실시예 160. 4-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-부탄산**

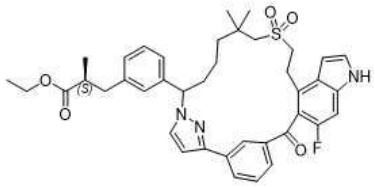


[3745]

[3746] 테트라하이드로푸란(1.0 mL), 메탄올(1.0 mL) 및 물(0.5 mL) 중 실시예 159(100 mg, 0.136 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(114 mg, 2.73 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합

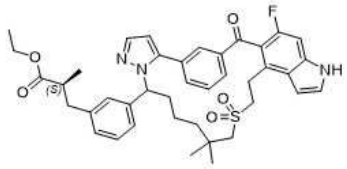
한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(80 mg, 80%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분, 순도: 96%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28(m, 3H), 7.21-7.17(m, 2H), 7.15(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03-6.92(m, 3H), 6.60(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.40-3.33(m, 2H), 3.28-3.15(m, 2H), 2.94-2.90(m, 1H), 2.81-2.77(m, 1H), 2.57-2.53(m, 2H), 2.37-2.32(m, 1H), 2.17-2.11(m, 1H), 1.92-1.79(m, 2H), 1.67(s, 3H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.35-1.28(m, 1H), 1.21-1.15(m, 1H), 1.11-1.00(m, 10H) ppm.

[3747] **실시예 161. 에틸 (2S)-3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트**



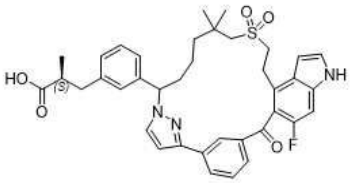
[3748] 및

[3749] **실시예 162. 에틸 (2S)-3-[3-(23-플루오로-11,11-디메틸-13,13,25-트리옥소-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,16,18,21,23,26,28-노나엔-7-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트**



[3750] 및

[3751] **실시예 163. (2S)-3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



[3752]

[3753] 3-(2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(중간체 52)과 (6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메타논(중간체 130, 1.2 g, 2.13 mmol)을 교환하고 에틸 3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)프로파노에이트(실시예 22의 단계 A 생성물)와 에틸 (2S)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 33-2, 0.99 g, 2.13 mmol)를 교환하여, 실시예 22에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 F)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 순서를 변경하였다. 새로운 반응 순서는 다음과 같다: 첫번째 단계: 실시예 22의 단계 B(티올 첨가) 조건을 사용하였다; 두번째 단계: 실시예 22의 단계 E(티오에테르 산화) 조건; 세번째 단계: 실시예 22의 단계 C(테트라하이드로피란 탈보호) 조건; 네번째 단계: 실시예 22의 단계 D(거대환화) 조건; 다섯번째 단계: 실시예 22의 단계 F(가수분해) 조건을 사용하였다. 2개의 위치이성질체인 화합물 161(11 mg, 첫번째 용리액), 화합물 162(13 mg, 두번째 용리액)를 prep-HPLC에 의해 네번째 단계(실시예 22의 단계 D 조건)에서 분리한다. 화합물 161(98 mg)을 실시예 22의 단계 F에 기재된 바와 같이 추가로 가수분

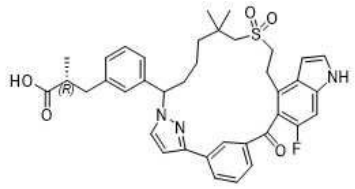
해하여 화합물 163(7.5 mg, 8%)을 수득하였다.

[3754] 화합물 161: MS(ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.07분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.38(s, 1H), 8.04(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.20(m, 2H), 7.09-7.03(m, 3H), 6.77(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.32-5.28(m, 1H), 4.02-3.95(m, 2H), 3.55-3.42(m, 2H), 3.11-3.08(m, 2H), 2.88-2.84(m, 1H), 2.72-2.67(m, 2H), 2.42(d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.83-1.82(m, 1H), 1.31-1.24(m, 4H), 1.12-1.02(m, 9H), 0.90(s, 3H) ppm.

[3755] 화합물 162: MS(ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.08분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.04(s, 1H), 7.96(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67-7.63(m, 2H), 7.57(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.16-7.14(m, 2H), 7.12(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.70(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.46(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.21-5.17(m, 1H), 4.05-3.98(m, 2H), 3.48-3.46(m, 1H), 3.27-3.18(m, 3H), 2.93-2.89(m, 1H), 2.77-2.69(m, 4H), 2.39-2.35(m, 1H), 2.04-2.00(m, 1H), 1.35-1.26(m, 3H), 1.18-1.14(m, 4H), 1.14-1.09(m, 3H), 1.07(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.84(d, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm.

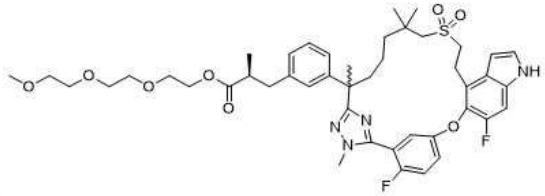
[3756] 화합물 163: MS(ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.87분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.28(s, 1H), 8.08(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.59(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.17(m, 3H), 7.04-7.02(m, 1H), 6.72-6.70(m, 2H), 6.37(d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.23-6.17(m, 1H), 3.42-3.38(m, 4H), 3.29-3.28(m, 2H), 3.07(s, 2H), 3.02-2.95(m, 1H), 2.72-2.61(m, 2H), 2.20-2.14(m, 2H), 1.63-1.59(m, 2H), 1.19(s, 6H), 1.14(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[3757] **실시예 164. (2R)-3-[3-(22-플루오로-10,10-디메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**

[3758] 

[3759] 에틸 (2S)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 33-2)와 에틸 (2R)-3-(3-(6-메르캅토-5,5-디메틸-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 33-3, 1.1 g, 2.52 mmol)를 교환하여, 실시예 163에 대해 기재된 반응 절차 순서(첫번째 단계부터 네번째 단계까지)를 사용하여 표제 화합물(19.7 mg)을 밝은 황색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 670 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.86분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.28(s, 1H), 8.08-8.06(m, 1H), 7.78(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 3H), 7.04(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.72-6.69(m, 2H), 6.37(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.22-6.17(m, 1H), 3.42-3.38(m, 4H), 3.33-3.01(m, 2H), 3.06(s, 2H), 3.01-2.96(m, 1H), 2.70-2.59(m, 2H), 2.19-2.14(m, 2H), 1.63-1.59(m, 2H), 1.18(s, 6H), 1.13(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

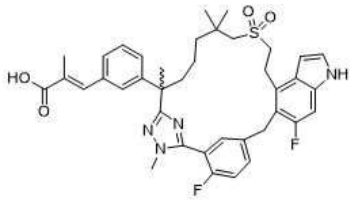
[3760] **실시예 165. 2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에틸 (2S)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3761]

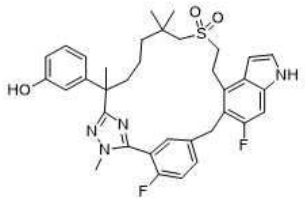
[3762] 디클로로메탄(1.5 mL) 중 에틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7, 100 mg, 0.142 mmol)의 교반된 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(30 mg, 0.156 mmol), 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에탄-1-올(35 mg, 0.21 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(1.7 mg, 0.0142 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용리로 정제하여 표제 화합물(58 mg, 47 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 851 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.0분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.22-7.11(m, 3H), 7.02(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.98-6.94(m, 2H), 6.60(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.84(d, *J* = 2.1Hz, 3H), 3.60-3.53(m, 8H), 3.52-3.48(m, 2H), 3.42-3.26(m, 6H), 3.24-3.20(m, 1H), 2.94(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.87-2.76(m, 2H), 2.70-2.56(m, 2H), 2.18-2.09(m, 1H), 1.84-1.70(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.67-1.50(m, 1H), 1.34-1.15(m, 3H),1.04-0.90(m, 9H) ppm.

[3763] **실시예 166. (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로프-2-엔산의 거울상이성질체 1 및 2**



[3764]

[3765] *3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페놀*

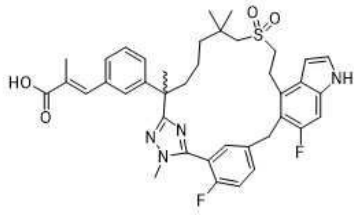


[3766]

[3767] 단계 A: 실시예 6의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 69-20, 1.08 g, 2.2 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-8, 1.2 g, 2.2 mmol)를 교환하여, 표제 화합물(0.25 g)을 실시예 6에 대해 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D)에 따라 제조하였다 MS(ESI): 633 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.90분, 순도: 88%(214 nm)(LC-MS 방법 009).

[3768] *화합물 166A 및 166B: (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-*

일)페닐]-2-메틸-프로프-2-엔산의 거울상이성질체 1 및 2



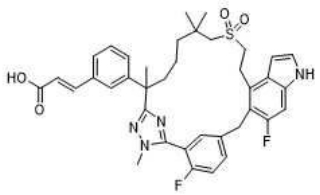
[3769]

[3770] 단계 B: 실시예 155의 단계 A에서 실시예 154와 이 실시예의 단계 A 생성물(420 mg, 0.66 mmol)을 교환하고 실시예 155의 단계 B에서 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(중간체 126)와 에틸 (E)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트(77 mg, 0.32 mmol)를 교환하여, 실시예 155에 대해 기재된 반응 순서 절차(단계 A 내지 C)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 155의 상응하는 단계 B에서 수득한 라세믹 에틸 혼합물(135 mg)을 다음 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 60/40; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.8분; 샘플 용액: 25 mL 메탄올에 135 mg 용해; 주입 부피: 1.9 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(58 mg, 46%)을 추가로 가수분해하여 화합물 166A(35.3 mg, 63%, 백색 고체)를 수득하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(57 mg, 46%)을 실시예 155의 단계 C에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 166B(40.1 mg, 73%, 백색 고체)를 수득하였다.

[3771] 화합물 166A: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.70(dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.36-7.22(m, 6H), 7.09(d, *J* = 10.7, 1H), 6.47(d, *J* = 3.0, 1H), 4.24-4.11(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.20-3.11(m, 2H), 3.09(s, 2H), 2.39-2.32(m, 1H), 1.96-1.91(m, 4H), 1.75(s, 3H), 1.68-1.63(m, 1H), 1.54-1.50(m, 2H), 1.32-1.26(m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.19(s, 3H) ppm.

[3772] 화합물 166B: MS(ESI): 701 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.70(dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.35-7.20(m, 6H), 7.09(d, *J* = 10.7, 1H), 6.47(d, *J* = 3.0, 1H), 4.24-4.11(m, 2H), 3.83(d, *J* = 1.7, 3H), 3.49-3.39(m, 2H), 3.21-3.11(m, 2H), 3.09(s, 2H), 2.39-2.32(m, 1H), 1.97-1.90(m, 4H), 1.74(s, 3H), 1.69-1.62(m, 1H), 1.54-1.49(m, 2H), 1.32-1.26(m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.19(s, 3H) ppm.

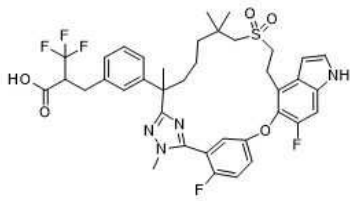
[3773] **실시예 167. (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로프-2-엔산**



[3774]

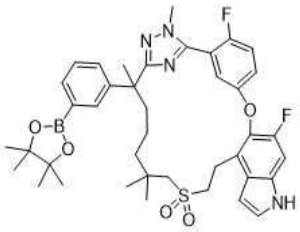
[3775] 단계 B에서 에틸 (E)-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트와 에틸 (E)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로프-2-에노에이트(51 mg, 0.225 mmol)를 교환하여, 실시예 166A 및 166B에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 및 B)를 사용하여 표제 화합물(34.5 mg)을 라세믹 혼합물로 제조하였다. MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.71(dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.64-7.57(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.36-7.20(m, 4H), 7.09(d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.47(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.40(d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.24-4.11(m, 2H), 3.84(d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.49-3.39(m, 2H), 3.18-3.05(m, 4H), 2.39-2.32(m, 1H), 1.97-1.89(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.68-1.58(m, 1H), 1.54-1.50(m, 2H), 1.36-1.29(m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.19(s, 3H) ppm.

[3776] **실시예 168. 2-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-3,3,3-트리플루오로-프로판산**



[3777]

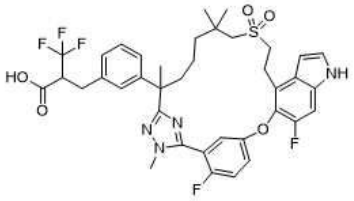
[3778] *22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12-디옥사이드*



[3779]

[3780] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 [3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐] 트리플루오로메탄술포네이트(실시예 155의 단계 A 생성물, 1.00 g, 1.30 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 칼륨 아세테이트(0.38 g, 3.91 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(0.40 g, 1.56 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착체(0.11 g, 0.130 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 105℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(80 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.70 g, 72.08 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 745 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.14분, 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 034).

[3781] *화합물 168: 2-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-3,3,3-트리플루오로-프로판산*

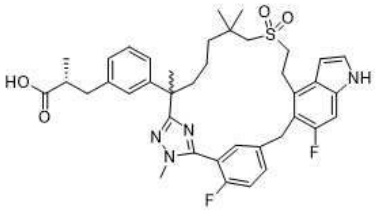


[3782]

[3783] 단계 B: 2-메틸-2-부탄올(5 mL) 중 단계 A 생성물(100 mg, 0.134 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 은 헥사플루오로안티모네이트(4.6 mg, 0.0134 mmol), 은(I) 옥사이드(31 mg, 0.134 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔산(28 mg, 0.201 mmol), 비스-[(펜타메틸사이클로펜타디에닐)디클로로-로듐](8.3 mg, 0.0134 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 90℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 20 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 759 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28(m, 3H), 7.24-7.09(m, 4H), 7.05(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.03-6.96(m, 1H), 6.61(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 1.2

Hz, 3H), 3.44-3.34(m, 3H), 3.27-3.15(m, 2H), 3.12-2.98(m, 2H), 2.90(dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.77(dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.60-1.53(m, 1H), 1.33-1.28(m, 1H), 1.21-1.15(m, 1H), 1.08-0.95(m, 7H) ppm.

[3784] **실시예 169. (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



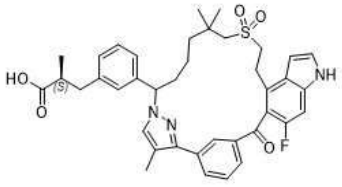
[3785]

[3786] 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-8, 0.99 g, 1.9 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(270 mg)를 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: OD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 55/45; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.5분; 샘플 용액: 25 mL 메탄올에 270 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액(116 mg, 43%)을 추가로 가수분해하여 화합물 169A(87.7 mg, 77%, 백색 고체)를 수득하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액(123 mg. 46%)을 실시예 6의 상응하는 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 169B(99.9 mg, 82%, 백색 고체)를 수득하였다.

[3787] 화합물 169A: MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.70(dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.26-7.13(m, 3H), 7.11-7.05(m, 2H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.46(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.07(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.49-3.36(m, 2H), 3.19-3.03(m, 4H), 3.00-2.89(m, 1H), 2.67-2.54(m, 2H), 2.36-2.26(m, 1H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.76-1.57(m, 4H), 1.52-1.47(m, 2H), 1.26-1.14(m, 7H), 1.08(d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

[3788] 화합물 169B: MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69(dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.26-7.13(m, 3H), 7.12-7.05(m, 2H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.46(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26-4.07(m, 2H), 3.83(d, *J* = 2 Hz, 3H), 3.49-3.36(m, 2H), 3.19-3.04(m, 4H), 3.00-2.89(m, 1H), 2.67-2.54(m, 2H), 2.36-2.26(m, 1H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.66-1.56(m, 1H), 1.52-1.47(m, 2H), 1.26-1.14(m, 7H), 1.06(d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

[3789] **실시예 170. (2S)-3-[3-(22-플루오로-3,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



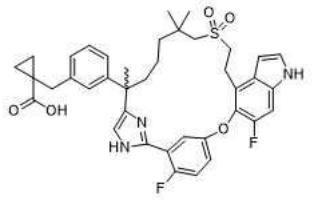
[3790]

[3791] (6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메타논(중간체 130)과 (6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)(3-(4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)페닐)메타논(중간체 130-1, 1.10 g, 2.60 mmol)을 교환하여, 화합물 163에 대해 기재된 반응 절차 순서(첫번째 단계부터 네

번째 단계까지)를 사용하여 표제 화합물(10 mg)을 제조하였다.

[3792] 화합물 170: MS(ESI): 684 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.90분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07(s, 1H), 7.93(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.47(m, 1H), 7.41(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.16(m, 3H), 7.04(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.71(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.37-6.33(m, 1H), 6.23-6.17(m, 1H), 3.42-3.38(m, 2H), 3.34-3.28(m, 2H), 3.07(s, 2H), 3.00-2.95(m, 1H), 2.68-2.59(m, 2H), 2.23-2.14(m, 5H), 1.63-1.59(m, 2H), 1.33-1.30(m, 1H), 1.21-1.18(m, 6H), 1.15-1.09(m, 4H) ppm.

[3793] **실시예 171. 1-[[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸] 사이클로프로판카르복실산의 부분입체이성질체 1 및 2**



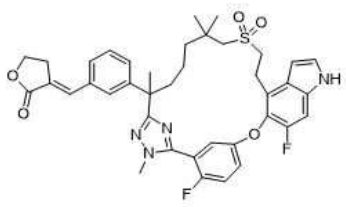
[3794]

[3795] 단계 A에서 메틸 (2S)-3-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-14)와 메틸 1-(3-(1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 17-16, 3.2 g, 4.08 mmol)를 교환하여, 실시예 129에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 C)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 라세믹 메틸 에스테르(570 mg)는 분리할 수 없었다. 대신, 키랄 SFC 분리를 에스테르 가수분해 후 다음 조건 하에 라세믹 산(550 mg)에서 수행하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 메탄올 암모니아) = 40/60; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6분; 샘플 용액: 40 mL 메탄올에 550 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 거울상이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 171A(170 mg, 31%)로 지정하였고; 거울상이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 171B(160 mg, 29%)로 지정하였다.

[3796] 화합물 171A: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.67분, 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.54(dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 7.13-7.10(m, 2H), 7.08-6.98(m, 4H), 6.60(dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.24-3.16(m, 1H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.90(s, 2H), 2.66(s, 2H), 2.11-2.03(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.39-1.18(m, 2H), 1.16-1.10(m, 3H), 1.08(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.95-0.87(m, 1H), 0.74-0.71(m, 2H) ppm. 키랄 순도: e.e. % = 100%(키랄-HPLC 방법 정보: AS-H 40% 메탄올 [첨가물로서 0.2% 암모니아(메탄올 중 7M)]; 유속: 4 mL/분; 온도: 40℃; 배압: 120 bar; 체류 시간 = 0.85분).

[3797] 화합물 171B: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.67분, 순도: 95%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.54(dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 7.13-7.09(m, 2H), 7.07-6.98(m, 4H), 6.60(dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.23-3.17(m, 1H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.90(s, 2H), 2.66(s, 2H),), 2.11-2.03(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.37-1.22(m, 2H), 1.15-1.12(m, 3H), 1.07(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.94-0.88(m, 1H), 0.71-0.69(m, 2H) ppm. 키랄 순도: ee% = 98.9%(체류 시간: 2.29분).

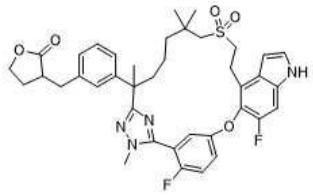
[3798] **실시예 172. (3*E*)-3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]테트라하이드로푸란-2-온**



[3799]

[3800] N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12-디옥사이드(실시예 168의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.134 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 칼륨 카르보네이트(37 mg, 0.269 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(11 mg, 0.0134 mmol), (Z)-(2-옥소디하이드로푸란-3(2H)-일리덴)메틸 트리플루오로메탄술포네이트(99 mg, 0.403 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 100℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(16 mg, 17 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 715 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34(s, 1H), 7.48-7.39(m, 4H), 7.38-7.33(m, 3H), 7.31-7.25(m, 3H), 6.51(s, 1H), 4.39-4.34(m, 2H), 3.80(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.28-3.14(m, 4H), 3.09-3.04(m, 2H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.85-2.80(m, 1H), 2.13-2.08(m, 1H), 1.78-1.73(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.59-1.53(m, 1H), 1.25-1.16(m, 3H), 1.01(s, 3H), 1.00(s, 3H) ppm.

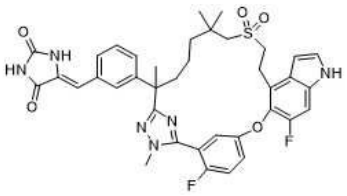
[3801] **실시예 173. 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]테트라하이드로푸란-2-온**



[3802]

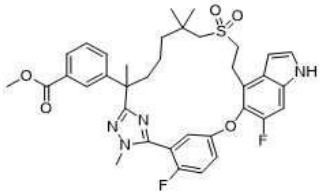
[3803] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 (3E)-3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]테트라하이드로푸란-2-온(실시예 172, 14 mg, 0.0196 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(습식, 10%, 5 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 *prep-HPLC*로 정제하여 표제 화합물(4.0 mg, 29 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.94분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34(s, 1H), 7.48-7.39(m, 2H), 7.33(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.29-7.21(m, 2H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05(m, 1H), 7.02-6.93(m, 2H), 6.51(s, 1H), 4.13-4.00(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.29-3.10(m, 4H), 3.00-2.80(m, 4H), 2.65-2.59(m, 1H), 2.12-1.95(m, 3H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.53-1.47(m, 1H), 1.24-1.14(m, 3H), 1.02(s, 3H), 0.99(s, 3H) ppm.

[3804] **실시예 174. (5Z)-5-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]이미다졸리딘-2,4-디온**



[3805]

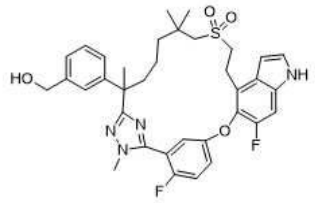
[3806] *메틸 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤조에이트*



[3807]

[3808] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤조에이트(중간체 69-21, 1.34 g, 2.8 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(510 mg)을 라세믹 혼합물로 제조하였다. MS(ESI): 677 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.07분, 순도: 93%(214 nm). (LC-MS 방법 003).

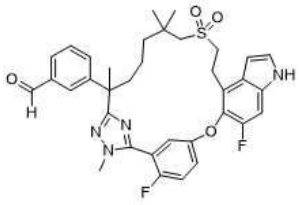
[3809] *[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메탄올*



[3810]

[3811] 단계 B: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 단계 A 생성물(430 mg, 0.64 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(1.3 mL, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 메탄올(15 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(80 mL)로 희석하였다. 용액을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(400 mg, 97%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 649 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 027).

[3812] *3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤즈알데하이드*

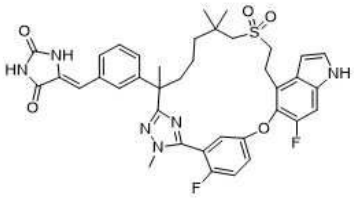


[3813]

[3814] 단계 C: 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 단계 B 생성물(395 mg, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 망간 디옥사이드(IV)(1.06 g, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(387 mg, 96%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 647 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분, 순도: 97%(214 nm). (LC-MS 방법 027).

[3815] *화합물 174: (5Z)-5-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-*

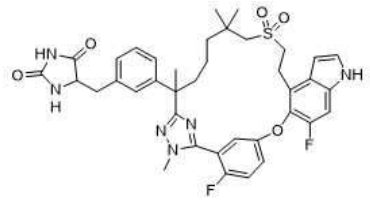
3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]이미다졸리딘-2,4-디온



[3816]

[3817] 단계 D: 물(2.0 mL) 중 하이단토인(23 mg, 0.23 mmol)의 용액을 완전히 용해될 때까지 70℃로 가열한 다음, 포화 나트륨 비카르보네이트를 사용하여 pH를 ~7.0으로 조정한 후, 2-아미노에탄-1-올(18.1 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 위의 교반되고 가열된(90℃) 혼합물에 에탄올(2 mL) 중 단계 C의 생성물(97 mg, 0.15 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(5 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 0~100% 중 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 27 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 729 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.91분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.29(m, 6H), 7.23-7.18(m, 3H), 6.61(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.86(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.40-3.36(m, 2H), 3.26-3.17(m, 2H), 2.86(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.75(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 1.93-1.82(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.60-1.45(m, 1H), 1.34-1.27(m, 1H), 1.25-1.18(m, 1H), 1.05-0.98(m, 7H) ppm.

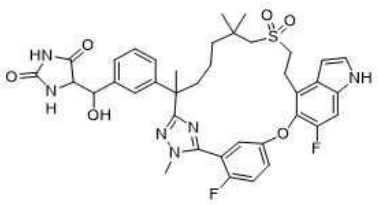
[3818] **실시예 175. 5-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]이미다졸리딘-2,4-디온**



[3819]

[3820] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 (5Z)-5-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]이미다졸리딘-2,4-디온(실시예 174)(21.8 mg, 0.03 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 50% 습식, 5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(6.0 mg, 27%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 731 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.34-7.31(m, 3H), 7.25-7.14(m, 3H), 7.09-7.00(m, 3H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.30-4.23(m, 1H), 3.86-3.84(m, 3H), 3.40-3.35(m, 2H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.07-2.90(m, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.67(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.59-1.49(m, 1H), 1.34-1.17(m, 3H), 1.07-0.99(m, 7H) ppm.

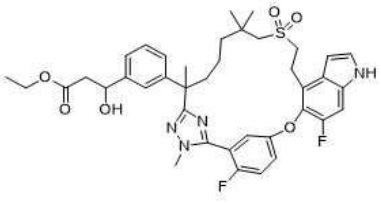
[3821] **실시예 176. 5-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-하이드록시-메틸]이미다졸리딘-2,4-디온**



[3822]

[3823] 메탄올(1.2 mL) 및 물(0.8 mL) 중 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤즈알데하이드(실시예 174의 단계 C 생성물, 194 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 하이단토인(45 mg, 0.45 mmol), 트리메틸아민(88 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(47 mg, 20 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 747 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.76분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.18(m, 8H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.63-6.60(m, 1H), 5.09-4.91(m, 1H), 4.37-4.24(m, 1H), 3.86-3.83(m, 3H), 3.40-3.36(m, 2H), 3.30-2.67(m, 4H), 2.21-2.11(m, 1H), 1.95-1.75(m, 1H), 1.69-1.67(m, 3H), 1.60-1.48(m, 1H), 1.34-1.27(m, 1H), 1.23-1.15(m, 1H), 1.05-1.02(m, 7H) ppm. (부분입체이성질체 혼합물).

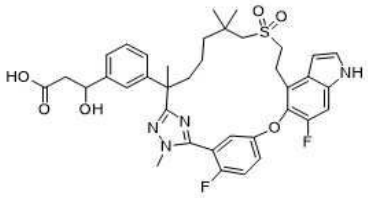
[3824] **실시예 177. 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-3-하이드록시-프로파노에이트**



[3825]

[3826] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 에틸 아세테이트(97 mg, 1.1 mmol)의 교반되고 냉각된(-78℃) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(트라하이드로푸란 중 2M)(0.5 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤즈알데하이드(실시예 174의 단계 C 생성물, 0.32 g, 0.5 mmol)로 처리하고, -78℃에서 추가 6시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급랭시키고, 2 N 염산을 사용하여 pH를 5~6으로 조정하고 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 0~95% 중 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(175 mg, 47%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.99분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.37-7.31(m, 3H), 7.24-7.16 (m, 5H), 7.10-7.07(m, 1H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.00-4.96(m, 1H), 4.08-4.03(m, 2H), 3.85(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.40-3.35(m, 2H), 3.23-3.20(m, 1H), 2.95(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.67-2.53(m, 2H), 2.20-2.11(m, 1H), 1.86-1.77(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.62-1.53(m, 1H), 1.38-1.26(m, 2H), 1.18-1.15(m, 4H), 1.05-1.00(m, 7H) ppm(부분입체이성질체의 혼합물).

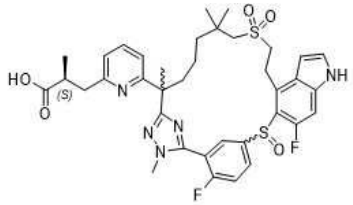
[3827] **실시예 178. 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-3-하이드록시-프로판산**



[3828]

[3829] 메탄올(0.6 mL) 및 테트라하이드로푸란(1.8 mL) 중 에틸 3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-3-하이드록시-프로파노에이트(실시예 177, 44 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(물 중 1M, 0.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물(20 mg, 46%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.58분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 7.36-7.30(m, 3H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.61(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.09-4.97(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.40-3.26(m, 3H), 3.23-3.16(m, 1H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.63-2.51(m, 2H), 2.20-2.11(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.62-1.51(m, 1H), 1.35-1.29(m, 1H), 1.21-1.15(m, 1H), 1.05-1.02(m, 7H) ppm. (부분입체이성질체의 혼합물)

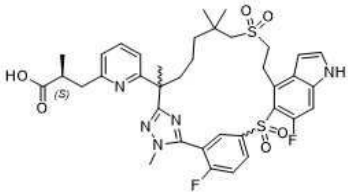
[3830] **실시예 179. (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1, 2, 3 및 4**



및

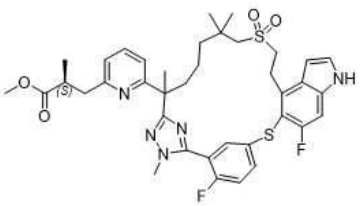
[3831]

[3832] **실시예 180. (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1, 2(2개의 부분입체이성질체의 각 혼합물)**



[3833]

[3834] *메틸 (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트*

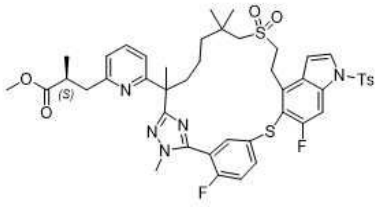


[3835]

[3836] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-

일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 107-2, 1.3 g, 2.67 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76, 1.7 g, 3.2 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(528 mg)을 제조하였다. MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분, 순도: 85%(214 nm)(LC-MS 방법 021).

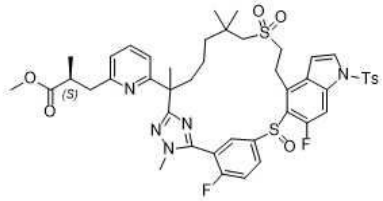
[3837] *메틸 (2S)-3-[6-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트*



[3838]

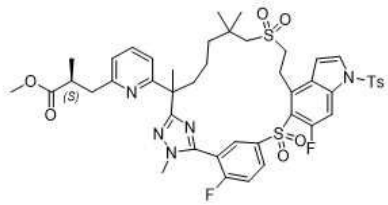
[3839] 단계 B: 아세토니트릴(10 mL) 중 단계 A 생성물(528 mg, 0.7 mmol)의 용액에 1-(p-톨릴술포닐)이미다졸(191.4 mg, 0.86 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔(109.2 mg, 152.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(520 mg, 85%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 890 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.04분, 순도: 81%(214 nm)(LC-MS 방법 011).

[3840] *첫번째 용리액: 메틸 rac-(2S)-3-[6-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트*



[3841]

[3842] *및 두번째 용리액: 메틸 (2S)-3-[6-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트*



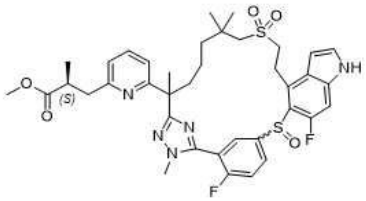
[3843]

[3844] 단계 C: 메탄올(10 mL) 중 단계 B 생성물(520 mg, 0.58 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 과산화수소(물 중 30%, 3.6 mL) 중 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트(722 mg)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 용액을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하였다. 첫번째 용리액(300 mg, 57%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI):

906 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.90분, 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 021).

[3845] 과산화 생성물인 두번째 용리액(104 mg, 19%)을 또한 고체로 수득하였다. MS(ESI): 922 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.94분, 순도: 92%(254 nm)(LC-MS 방법 021).

[3846] *메틸 (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 혼합물 A 및 B(단계 C 생성물의 첫번째 용리액에서 유도)*

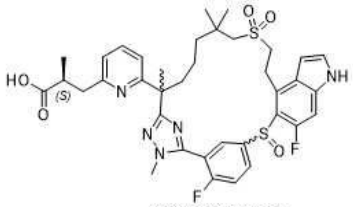


[3847]

[3848] 단계 D: 메탄올(10 mL) 중 단계 C 생성물의 첫번째 용리액(300 mg, 0.33 mmol)의 용액에 칼륨 카르보네이트(91.5 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(80 mL)로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물의 2개 쌍인 2개의 용리액을 수득하였다. 첫번째 피크, 부분입체이성질체 A는 고체로서 부분입체이성질체 혼합물(124 mg, 50%)의 첫번째 쌍이다. MS(ESI): 752 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.69분, 순도: 96%(254 nm). (LC-MS 방법 021).

[3849] 두번째 피크, 부분입체이성질체 B는 고체로서 부분입체이성질체 혼합물(74 mg, 30%)의 두번째 쌍이다. MS(ESI): 752 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.71분, 순도: 94%(254 nm)(LC-MS 방법 021).

[3850] *화합물 179A 및 179B: (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2(단계 D 생성물의 부분입체이성질체 혼합물 A에서 유도)*



[3851]

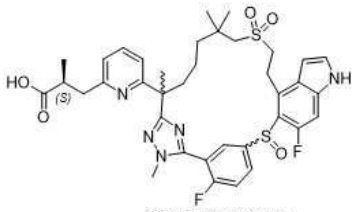
[3852] 단계 E: 단계 D 생성물의 부분입체이성질체 혼합물 A(124 mg, 0.165 mmol)를 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 암모니아(메탄올 중 7M 암모니아)) = 65/35; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.3분; 샘플 용액: 18 mL 메탄올 및 디클로로메탄에 124 mg 용해; 주입 부피: 1.5 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(50 mg, 40%, 백색 고체)을 추가로 가수분해하여(동시 탈보호) 실시예 화합물 179A(29.3 mg, 60%, 백색 고체)를 수득하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(48 mg, 39%, 백색 고체)을 실시예 6의 단계 F에 기재된 절차에 따라 추가로 가수분해하여(동시 탈보호) 화합물 179B(25.3 mg, 54%, 백색 고체)를 수득하고, 테트라하이드로푸란 및 물(메탄올 없음)만 반응 용매로 사용하였다.

[3853] 화합물 179A, 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 738 *m/z* [M+H]$^+$, 체류 시간: 1.55분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 021). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.38-7.90(m, 2H), 7.63-7.50(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 1H), 7.02(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68(brs, 1H), 4.18-3.96(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66-3.41(m, 2H), 3.18-2.98(m, 4H), 2.86-2.81(m, 1H), 2.53-2.44(m, 1H), 1.97-1.87(m, 1H),

1.79-1.49(m, 5H), 1.43-1.34(m, 1H), 1.29-0.91(m, 11H) ppm.

[3854] 화합물 179B, 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.56분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 021). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-7.93(m, 2H), 7.63-7.52(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.12(m, 1H), 7.03(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68(brs, 1H), 4.22-4.00(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66-3.41(m, 2H), 3.17-2.94(m, 4H), 2.86-2.79(m, 1H), 2.48-2.41(m, 1H), 1.97-1.86(m, 1H), 1.73-1.42(m, 5H), 1.39-1.33(m, 1H), 1.29-0.96(m, 11H) ppm.

[3855] *화합물 179C 및 179D: (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 3 및 4(단계 D 생성물의 부분입체이성질체 혼합물 B에서 유도)*



부분입체이성질체 3
부분입체이성질체 4

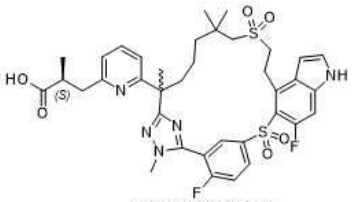
[3856]

[3857] 단계 F: 단계 D 생성물의 부분입체이성질체 혼합물 B(74 mg, 0.098 mmol)를 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소 /이소프로판올(첨가물로서 0.5% 암모니아(메탄올 중 7M 암모니아)) = 65/35; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 2.73분; 샘플 용액: 15 mL 메탄올에 74 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 부분입체이성질체 3인 첫번째 용리액(25 mg, 34%)을 추가로 가수분해하여(동시 탈보호) 화합물 179C(20.9 mg, 84%, 백색 고체)를 수득하였다. 부분입체이성질체 4인 두번째 용리액(31 mg, 42%)을 실시예 6의 단계 F에 기재된 절차에 따라 추가로 가수분해하여 화합물 179D(26 mg, 85%, 백색 고체)를 수득하고, 테트라하이드로푸란 및 물(메탄올 없음)만 반응 용매로 사용하였다.

[3858] 화합물 179C, 부분입체이성질체 3: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 021). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.09(m, 1H), 7.97-7.85(m, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67(brs, 1H), 3.93-3.83(m, 4H), 3.70-3.61(m, 1H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.16-2.93(m, 5H), 2.85-2.79(m, 1H), 2.31-2.24(m, 1H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.43-1.39(m, 2H), 1.19-1.03(m, 11H) ppm.

[3859] 화합물 179D, 부분입체이성질체 4: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 021). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.09(m, 1H), 7.97-7.85(m, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67(brs, 1H), 3.93-3.83(m, 4H), 3.70-3.61(m, 1H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.16-2.93(m, 5H), 2.85-2.79(m, 1H), 2.31-2.24(m, 1H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.43-1.39(m, 2H), 1.19-1.03(m, 11H) ppm.

[3860] *화합물 180A 및 180B: (2S)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



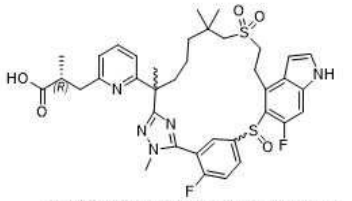
[3861]

[3862] 단계 G: 단계 C 생성물의 두번째 용리액(124 mg, 0.165 mmol)을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-200(Waters); 컬럼: IG 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 암모니아(메탄올 중 7M 암모니아)) = 45/55; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.5분; 샘플 용액: 15 mL 메탄올에 100 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(35 mg, 34%)을 추가로 가수분해하고, 동시에 탈보호하여 화합물 180A(11 mg, 38%)로 수득하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액을 실시예 6의 단계 F에 기재된 절차에 따라 추가로 가수분해하고, 동시에 탈보호하여 180B(30 mg, 29%)를 백색 고체로 수득하고, 테트라하이드로푸란 및 물(메탄올 없음)만 반응 용매로 사용하였다.

[3863] 화합물 180A, 부분입체이성질체 1: MS(ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 021). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.30(m, 2H), 7.62(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.75(m, 4H), 3.54-3.41(m, 2H), 3.17-3.12(m, 3H), 3.01-2.94(m, 1H), 2.85-2.80(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.56-1.43(m, 3H), 1.32-1.21(m, 8H), 1.12(d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

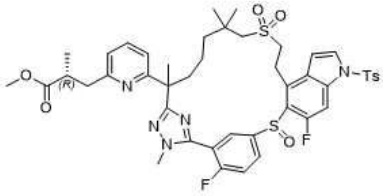
[3864] 화합물 180B, 부분입체이성질체 2: MS(ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.63분, 순도: >99%(254 nm). (LC-MS 방법 021). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.30(m, 2H), 7.62(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.94-3.75(m, 4H), 3.54-3.41(m, 2H), 3.16-3.09(m, 3H), 3.01-2.90(m, 1H), 2.85-2.76(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.56-1.43(m, 3H), 1.32-1.21(m, 8H), 1.13(d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[3865] **실시예 181. (2R)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1, 2, 3 및 4**



[3866]

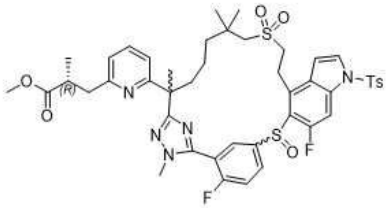
[3867] *메틸 (2R)-3-[6-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트*



[3868]

[3869] 단계 A: 메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 107-2)와 메틸 (2R)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 107-3, 580 mg, 1.19 mmol)를 교환하여, 실시예 179A 및 179B에 기재된 바와 같이 반응 절차 순서(단계 A 내지 C)를 사용하여 표제 화합물(200 mg)을 제조하였다. MS(ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.81분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 021).

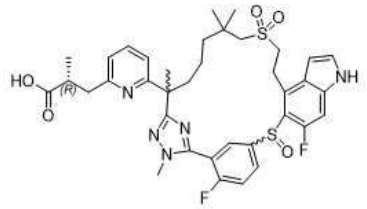
[3870] *메틸 (2R)-3-[6-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 A(1 및 2의 혼합물)*



첫번째 용리액: 부분입체이성질체 1 및 2

[3871]

[3872] *및 화합물 181C 및 181D: (2R)-3-[6-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 3 및 4*



두번째 용리액: 부분입체이성질체 3
세번째 용리액: 부분입체이성질체 4

[3873]

[3874] 단계 B: 단계 A 생성물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 정제에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 암모니아(메탄올 중 7 M 암모니아)) = 55/45; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.5분; 샘플 용액: 20 mL 메탄올에 200 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL. 4개의 부분입체이성질체를 3개의 상이한 용리액으로 분리하였다. 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물인 첫번째 용리액을 부분입체이성질체 A(80 mg, 40%)로 지정하였다. 부분입체이성질체 3인 두번째 용리액(33 mg, 16%)을 추가로 가수분해하고, 동시에 탈보호하여 화합물 181C를 수득하였다. 부분입체이성질체 4인 세번째 용리액(30 mg, 15%)을 추가로 가수분해하고, 동시에 탈보호하여 화합물 181D를 수득하였다.

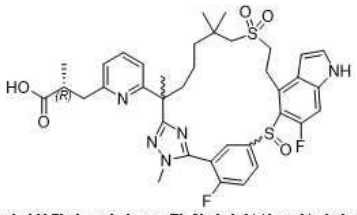
[3875] 부분입체이성질체 A: MS(ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.99분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). 키랄-HPLC:100%.

[3876] 화합물 181C, 부분입체이성질체 3: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.49분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 027). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.67-7.80(m, 2H), 7.65-7.50(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2Hz, 1H), 7.20-

7.12(m, 1H), 7.02(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 4.22-3.47(m, 6H), 3.18-2.97(m, 4H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.51-2.43(m, 1H), 1.99-1.80(m, 1H), 1.77-1.49(m, 5H), 1.45-1.33(m, 1H), 1.29-1.04(m, 11H) ppm. 키랄-HPLC:100%(키랄 HPLC 방법: 컬럼: IG-3, 4.6*100 mm, 3 μm; 이동상: 이산화탄소/에탄올(첨가물로서 1% 암모니아(메탄올 중 7 M 암모니아)); 실행 시간: 6분; 유속: 3.0 mL/분; 배압: 2000 psi. 체류 시간: 2.93분).

[3877] 화합물 181D, 부분입체이성질체 4: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.49분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-7.80(m, 2H), 7.61-7.48(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.02(d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 3.99-3.79(m, 4H), 3.70-3.62(m, 1H), 3.57-3.42(m, 1H), 3.16-2.91(m, 4H), 2.83-2.77(m, 1H), 2.32-2.22(m, 1H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.52-1.36(m, 3H), 1.29-0.96(m, 11H) ppm. 키랄 HPLC: 99.8%(화합물 181C와 동일한 키랄 방법, 체류 시간: 2.26).

[3878] *화합물 181A, 및 181B: (2R)-3-[6-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



부분입체이성질체 A에서 유도된 첫번째 분획: 부분입체이성질체 1
부분입체이성질체 A에서 유도된 두번째 분획: 부분입체이성질체 2

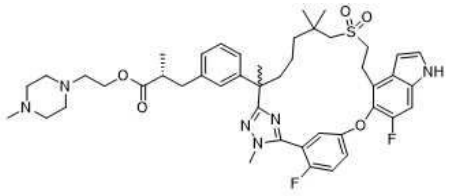
[3879]

[3880] 단계 C: 테트라하이드로푸란/물(6 mL/2 mL/) 중 단계 B 생성물의 부분입체이성질체 A(80 mg, 0.09 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(19 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 1 N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 2개의 분획을 수득하였다. 거울상이성질체 1인 첫번째 분획을 화합물 181A(18 mg, 27%, 백색 고체)로 지정하였다. 거울상이성질체 2인 두번째 분획을 화합물 181B(12 mg, 19%, 백색 고체)로 지정하였다.

[3881] 화합물 181A: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.49분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 027). 키랄-HPLC: 99.7%. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.43-7.84(m, 2H), 7.65-7.51(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 7.03(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 4.22-3.69(m, 4H), 3.65-3.37(m, 2H), 3.18-2.89(m, 4H), 2.83-2.79(m, 1H), 2.50-2.38(m, 1H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.87-1.52(m, 5H), 1.42-1.33(m, 1H), 1.29-1.03(m, 11H) ppm.

[3882] 화합물 181B: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.50분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 027). 키랄-HPLC:99.5%. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.77(m, 2H), 7.61-7.47(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12(m, 1H), 7.01(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 3.97-3.74(m, 4H), 3.75-3.63(m, 1H), 3.55-3.40(m, 1H), 3.16-2.90(m, 4H), 2.85-2.77(m, 1H), 2.33-2.45(m, 1H), 2.13-2.06(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.51-1.38(m, 3H), 1.30-1.00(m, 11H) ppm.

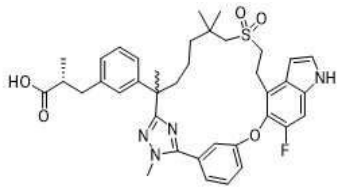
[3883] **실시예 182. 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸 (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1**



[3884]

[3885] 디클로로메탄(1.5 mL) 중 (2R)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 6의 부분입체이성질체 1, 150 mg, 0.213 mmol)의 용액에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-올((37 mg, 0.255 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(45 mg, 0.234 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(2.6 mg, 0.0213 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용리로 정제하여 표제 화합물(84 mg, 47.50 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 831 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.64분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.41(m, 2H), 7.32(d, *J* = 10.7Hz, 1H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91(m, 3H), 6.50(s, 1H), 4.02-3.95(m, 2H), 3.78(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.24-3.09(m, 4H), 2.96(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.72(m, 2H), 2.65-2.55(m, 3H), 2.39(t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.30-2.20(m, 6H), 2.10(s, 3H), 1.73-1.43(m, 5H), 1.25-1.10(m, 4H), 1.05-0.95(m, 9H) ppm.

[3886] **실시예 183.** (2R)-3-[3-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 **부분입체이성질체 1 및 2**



[3887]

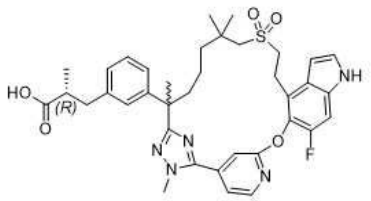
[3888] 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-9, 0.80 g, 1.86 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 6의 상응하는 단계 D에서 수득한 라세믹 메틸 에스테르(141 mg)를 다음 조건하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35 ℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(첨가물로서 0.2% 암모니아(메탄올 중 7 N 암모니아)) = 65/35; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.0분; 샘플 용액: 20 mL 메탄올에 141 mg 용해; 주입 부피: 1.0 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(58 mg, 41%)을 추가로 가수분해하여 화합물 183A(40 mg, 69%)를 수득하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(48 mg, 33%)을 실시예 6의 상응하는 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 183B(35 mg, 73%)를 수득하였다.

[3889] 화합물 183A: MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.60(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 7.19(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.00(m, 3H), 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.19-3.14(m, 2H), 2.96-2.92(m, 1H), 2.75-2.58(m, 4H), 2.12-2.08(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.52-1.48(m, 1H), 1.31-1.23(m, 2H), 1.09(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04(s, 6H), 0.94-0.88(m, 1H) ppm.

[3890] 화합물 183B: MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.59(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2

Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 7.18(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.65(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.44-3.35(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.98-2.92(m, 1H), 2.75-2.58(m, 4H), 2.16-2.09(m, 1H), 1.91-1.81(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.52-1.48(m, 1H), 1.31-1.24(m, 2H), 1.10(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04(s, 6H), 0.94-0.88(m, 1H) ppm.

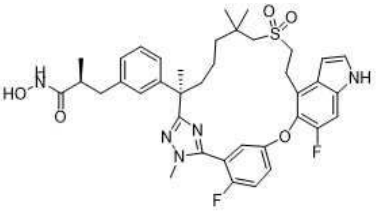
[3891] **실시예 184. (2R)-3-[3-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,26,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1**



[3892]

[3893] 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 2-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-4-카르비미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 133, 0.46 g, 0.90 mmol)를 교환하고, 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트의 부분입체이성질체 1(중간체 69-23, 0.33 g, 0.689 mmol)을 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, F)를 사용하여 표제 화합물(11.9 mg)을 제조하였다. MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: 98%(214 nm). (LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(dd, *J* = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 2H), 7.10-7.08(m,1H), 7.01-6.99(m, 1H), 6.58(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 3.28-3.27(m, 2H), 3.23-3.21(m, 2H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.87-2.80(m, 2H), 2.66-2.59(m, 2H), 2.24-2.18(m, 1H), 2.10-2.06(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.48-1.34(m, 2H), 1.22-1.15(m, 2H), 1.07(d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.01(s, 3H), 0.98(s, 3H) ppm.

[3894] **실시예 185. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로-[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판하이드록삼산의 부분입체이성질체 1**

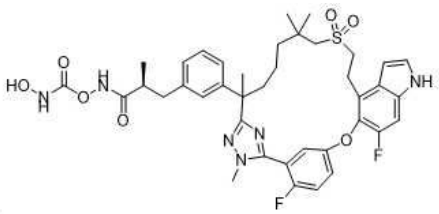


[3895]

[3896] 건조 테트라하이드로푸란(1.0 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(**실시예 7A**, 부분입체이성질체 1)(50 mg, 0.0709 mmol)의 교반된 용액에 N,N'-카르보닐디이미다졸(23 mg, 0.142 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(12 mg, 0.177 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 2일 동안 교반한 다음, 물(5.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 39.36 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분, 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.36(s, 1H), 10.40(s, 1H), 8.69(bs, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.32(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 2H), 7.11(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.95-6.89(m, 2H), 6.51-6.50(m, 1H), 3.78(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.31-3.09(m, 4H), 2.95-2.92(m, 1H), 2.83-

2.77(m, 2H), 2.45-2.31(m, 2H), 2.11-2.04(m, 1H), 1.74-1.67(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.52-1.44(m, 1H), 1.26-1.16(m, 2H), 1.02(s, 3H), 0.98(s, 3H), 1.02-0.98(m, 1H), 0.90(d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

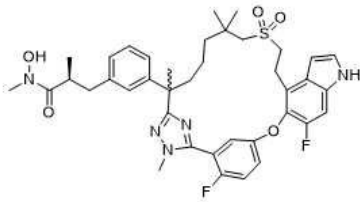
[3897] **실시예 186. [[(2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노일]아미노] N-하이드록시카르바메이트의 부분입체이성질체 1**



[3898]

[3899] 건조 테트라하이드로푸란(1.0 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(**실시예 7**, 부분입체이성질체 1)(50 mg, 0.0709 mmol)의 교반된 용액에 N,N'-카르보닐디이미다졸(23 mg, 0.142 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(12 mg, 0.177 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 추가 N,N'-카르보닐디이미다졸(23 mg, 0.142 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(12 mg, 0.177 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 40℃에서 교반한 다음, 물(5.0 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(12 mg, 22%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 779 m/z $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.86분, 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49(s, 1H), 11.35(s, 1H), 10.25(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.33(d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 2H), 7.14-7.09(m, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 6.97-6.91(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.78(d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.32-3.10(m, 4H), 2.96-2.92(m, 1H), 2.84-2.81(m, 2H), 2.42-2.33(m, 2H), 2.12-2.04(m, 1H), 1.74-1.69(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.51-1.45(m, 1H), 1.24-1.17(m, 2H), 1.02-0.90(m, 10H) ppm.

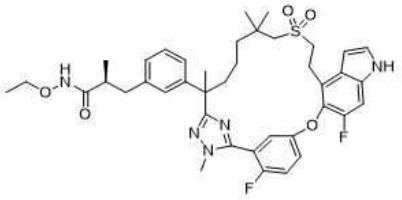
[3900] **실시예 187. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-하이드록시-N,2-디메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3901]

[3902] 건조 테트라하이드로푸란(1.0 mL) 중 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7A, 부분입체이성질체 1)(50 mg, 0.0709 mmol)의 교반된 용액에 N,N'-카르보닐디이미다졸(35 mg, 0.213 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(12 mg, 0.142 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물(5.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 29 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 734 m/z $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47(s, 1H), 7.50-7.48(m, 1H), 7.17-7.10(m, 5H), 7.03-7.01(m, 1H), 6.96-6.94(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.72(s, 1H), 3.88(d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.50-3.39(m, 2H), 3.21-3.16(m, 2H), 2.95-2.83(m, 2H), 2.68-2.56(m, 6H), 2.13-2.07(m, 1H), 1.77-1.60(m, 5 H), 1.36-1.26(m, 1H), 1.16-1.06(m, 11H) ppm.

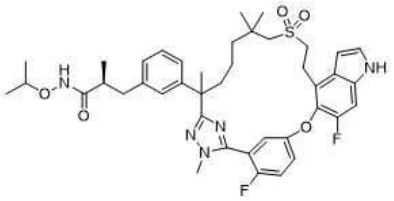
[3903] **실시예 188. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-에톡시-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**



[3904]

[3905] 디클로로메탄(1 mL) 중 에틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(50 mg, 0.071 mmol)(실시예 7, 부분입체이성질체 1)의 교반된 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(24 mg, 0.18 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(34 mg, 0.18 mmol), O-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(14 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민(40 μL, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(24 mg, 45 %)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.97분, 순도: >99%(214 nm). (LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.31(m, 2H), 7.31(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 3H), 7.02(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.97(m, 2H), 6.61(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.70-3.53(m, 2H), 3.42-3.31(m, 3H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.88(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.73(m, 2H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.84-1.74(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.57-1.46(m, 1H), 1.32-1.23(m, 2H), 1.10(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07-0.96(m, 10H) ppm.

[3906] **실시예 189. (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]-트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-N-이소프로폭시-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1**

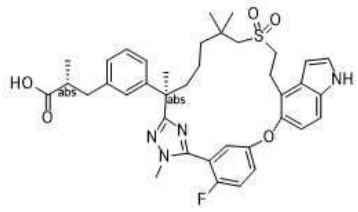


[3907]

[3908] 디클로로메탄(1 mL) 중 에틸 (2S)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(실시예 7A, 부분입체이성질체 1, 50 mg, 0.071 mmol)의 교반된 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(19 mg, 0.142 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보오디이미드 하이드로클로라이드(27 mg, 0.14 mmol), O-이소프로필 하이드록실아민 하이드로클로라이드(12 mg, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민(30 μL, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(24 mg, 45%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.33(m, 2H), 7.31(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 3H), 7.02(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.94(m, 2H), 6.62(dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.82-3.75(m, 1H), 3.42 -3.34(m, 3H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.87(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.18 -2.08(m, 1H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.55-1.43(m, 1H), 1.31-1.18(m, 2H), 1.11(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05-0.96(m, 10H), 0.91(d, *J* = 6.0 Hz,

3H) ppm.

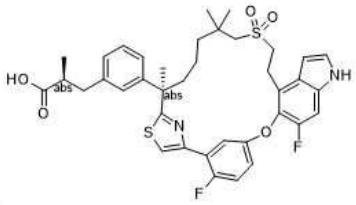
[3909] **실시예 190. (2R)-3-[3-[(6R)-28-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[3910]

[3911] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 511 mg, 1.05 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-12, 500 mg, 1.05 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(백색 고체, 49 mg)을 제조하였다. MS(ESI): 687 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.64분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 30). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30(m, 4H), 7.18-7.10(m, 2H), 7.05(s, 1H), 7.02-6.95(m, 2H), 6.89(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.42-3.34(m, 2H), 3.27-3.17(m, 2H), 2.98-2.88(m, 1H), 2.77(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.64-2.49(m, 3H), 2.20-2.09(m, 1H), 1.89-1.77(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.57-1.45(m, 1H), 1.28-1.17(m, 1H), 1.12-1.01(m, 4H), 1.00(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.94-0.84(m, 1H) ppm.

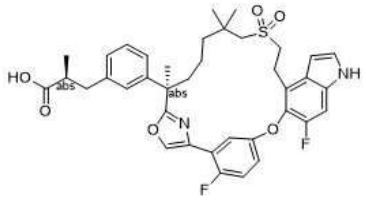
[3912] **실시예 191. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-4,12λ6-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[3913]

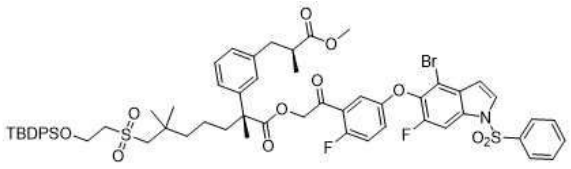
[3914] 단계 A에서 2-플루오로-5-((6-플루오로-4-비닐-1H-인돌-5-일)옥시)벤조티오아미드(중간체 12)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-아미노-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-티옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 139, 496 mg, 0.7 mmol)를 교환하고, 메틸 3-(3-(1-브로모-8-((2-메톡시-2-옥소에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)프로파노에이트(중간체 8-4)와 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140, 491 mg, 0.84 mmol)을 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 49의 단계 A, 이어서 실시예 6의 단계 B, C, D 및 F)를 사용하여 표제 화합물(89 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 707 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.16분, 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.88-7.85(m, 1H), 7.82(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20-7.16(m, 2H), 7.09-7.04(m, 3H), 6.94-6.90(m, 1H), 6.61(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41-3.36(m, 2H), 3.18-3.14(m, 2H), 2.96-2.92(m, 1H), 2.72(s, 2H), 2.67-2.59(m, 2H), 2.13-2.07(m, 1H), 1.81(s, 3H), 1.75-1.68(m, 1H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.33-1.17(m, 2H), 1.08-0.97(m, 10H) ppm.

[3915] **실시예 192. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-4,24-디옥사-12λ6-티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[3916]

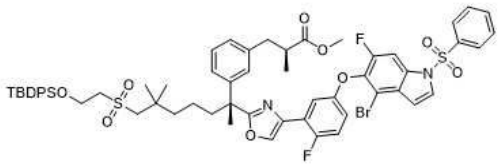
[3917] *2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-2-옥소에틸 (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트*



[3918]

[3919] 단계 A: 디메틸포름아미드(30 mL) 중 (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H-1, 1.81 g, 2.6 mmol) 및 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140, 1.83 g, 3.13 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 비카르보네이트(0.66 g, 7.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.34 g, 69 %)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 1215, 1217 *m/z* $[M+H_2O]^+$, 체류 시간: 2.79분, 순도: 89%(254 nm)(LC-MS 방법 4).

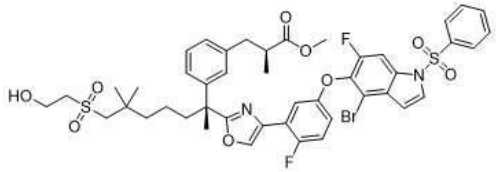
[3920] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)옥사졸-2-일)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3921]

[3922] 단계 B: 아세트산(30 mL) 중 단계 A 생성물(2.34 g, 1.95 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 아세테이트(0.45 g, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.95 g, 40 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 1179, 1181 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 3.01분, 순도: 89%(254 nm)(LC-MS 방법 4).

[3923] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)옥사졸-2-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

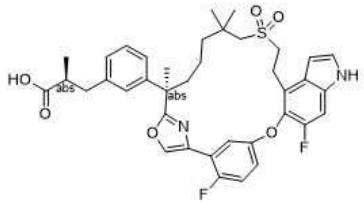


[3924]

[3925] 단계 C: 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 단계 B 생성물(950 mg, 0.80 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(3.2 mL, 3.2 mmol)) 및 아세트산(0.18 mL, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간

동안 교반한 다음, 물(60 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 35 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(650 mg, 81%)을 오일로 수득하였다. MS(ESI): 941, 943 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.31분, 순도: 94%(254 nm)(LC-MS 방법 33).

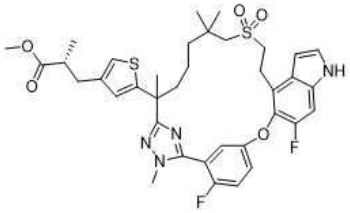
[3926] *화합물 192: (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-4,24-디옥사-12λ6-티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[3927]

[3928] 단계 D: 실시예 6의 단계 B에서 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(4-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)옥사졸-2-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(이 실시예의 단계 C 생성물, 620 mg, 0.66 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B, C, D 및 F)에 따라 표제 화합물(69 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 691 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.11분, 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.32(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27-7.15(m, 3H), 7.09-7.02(m, 2H), 6.91(s,1H), 6.85(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.49-3.44(m, 2H), 3.24-3.13(m, 2H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.67-2.58(m, 4H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.77-1.73(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.57-1.51(m, 1H), 1.22-1.07(m, 5H), 1.07-0.99(m, 7H) ppm.

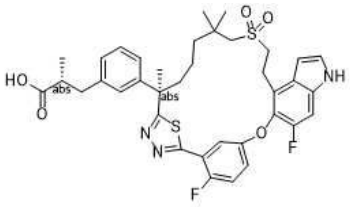
[3929] **실시예 193. 메틸 (2R)-3-[5-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-3-티에닐]-2-메틸-프로파노에이트**



[3930]

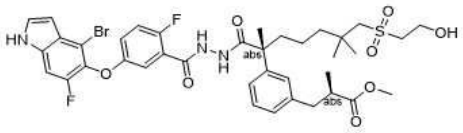
[3931] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2R)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)티오펜-3-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-26, 64 mg, 0.104 mmol)를 교환하여, 표제 화합물(백색 고체, 50 mg)을 **실시예 6**에 기재된 바와 같은 반응 순서(단계 A - D 및 단계 F)에 따라 제조하였다. MS(ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분; 순도: 92%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[3932] **실시예 194. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6,30-디티아-3,4,19-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[3933]

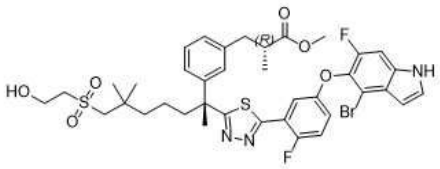
[3934] *메틸 (R)-3-(3-((R)-1-(2-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조일)하이드라진일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3935]

[3936] 단계 A: 아세토니트릴(10 mL) 중 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 900 mg, 1.91 mmol)의 교반된 용액에 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤조산(704 mg, 1.91 mmol), N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄-헥사플루오로포스페이트(536 mg, 1.91 mmol) 및 1-메틸이미다졸(0.53 mL, 6.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 0.5 M 염산, 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(450 mg, 29 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 820, 822 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.94분; 순도: 86%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

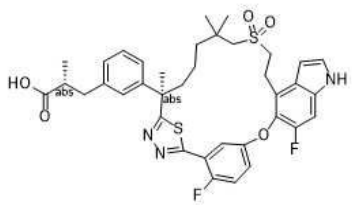
[3937] *메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3938]

[3939] 단계 B: 톨루엔(5 mL) 중 단계 A 생성물(140 mg, 0.171 mmol)의 교반된 용액에 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디술파이드(138 mg, 0.341 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 36 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. MS(ESI): 818, 820 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.11분; 순도: 86%(254 nm)(LC-MS 방법 4).

[3940] *화합물 194: (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6,30-디티아-3,4,19-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*

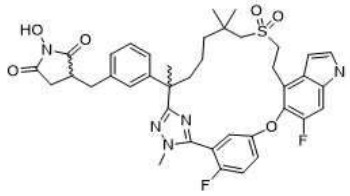


[3941]

[3942] 단계 B에서 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 메틸

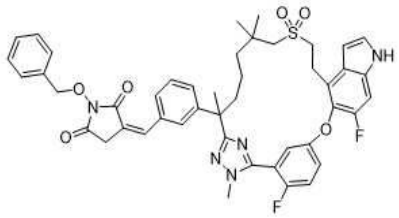
(R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 50 mg, 0.0611 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B - D 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(3.2 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.01분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.21(m, 8H), 7.13(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.58-3.51(m, 1H), 3.24(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.09-2.94(m, 2H), 2.83-2.65(m, 4H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.02-1.97(m, 1H), 1.78(s, 3H), 1.40-1.20(m, 4H), 1.15(s, 3H), 1.11(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98(s, 3H) ppm.

[3943] **실시예 195. 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-1-하이드록시-피롤리딘-2,5-디온의 부분입체이성질체 1 및 2**



[3944]

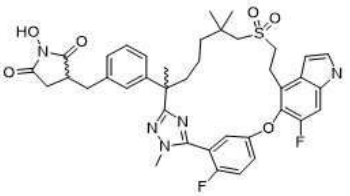
[3945] *(3Z)-1-벤질옥시-3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]피롤리딘-2,5-디온*



[3946]

[3947] 단계 A: 메탄올(3 mL) 중 1-(벤질옥시)-3-(트리페닐-15-포스판일리덴)피롤리딘-2,5-디온(중간체 141, 87 mg, 0.187 mmol)의 교반된 용액에 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤즈알데하이드(실시예 174의 단계 C 생성물, 120 mg, 0.187 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열시킨 다음, 실온으로 냉각시키고 물로 희석하였다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 90 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 834 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[3948] *화합물 195A 및 195B. 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-1-하이드록시-피롤리딘-2,5-디온의 부분입체이성질체 1 및 2*



[3949]

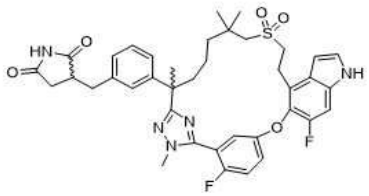
[3950] 단계 B: 에탄올(5.0 mL) 중 단계 A 생성물(140 mg, 0.168 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55%

물로 적심, 50 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 16시간 동안 실온에서 교반하고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 4개 부분입체이성질체의 혼합물(70 mg, 2개의 키랄 중심에서 기원)을 백색 고체로 수득하였다. 이 부분입체이성질체 혼합물을 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(23 mg)을 화합물 195A로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(27 mg)을 화합물 195B로 지정하였다.

[3951] 화합물 195A: MS(ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

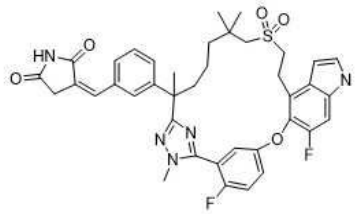
[3952] 화합물 195B: MS(ESI): 746 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[3953] **실시예 196. 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]피롤리딘-2,5-디온의 부분입체이성질체 1 및 2**



[3954]

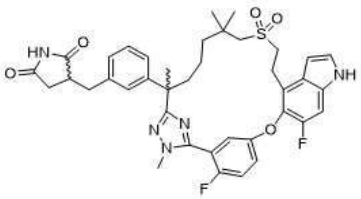
[3955] *(3Z)-3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]피롤리딘-2,5-디온*



[3956]

[3957] 단계 A: 메탄올(3 mL) 중 3-(트리페닐-15-포스판일리덴)피롤리딘-2,5-디온(56 mg, 0.156 mmol)의 교반된 용액에 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤즈알데하이드(실시예 174의 단계 C 생성물, 100 mg, 0.156 mmol, 1.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석하였다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 72 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 728 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[3958] *화합물 196A 및 196B: 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]피롤리딘-2,5-디온의 부분입체이성질체 1 및 2*



[3959]

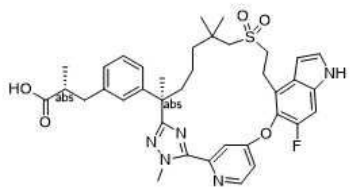
[3960] 단계 B: 에탄올(5.0 mL) 중 단계 A 생성물(80 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물

로 적심, 50 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 16시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물의 4개 부분입체이성질체 혼합물(71.4 mg, 89 %)을 백색 고체로 수득하였다. 이 혼합물을 다음 조건 하에 SFC-150(Waters)을 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: AD 20 x 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/에탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 70/30; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.3분; 샘플 용액: 68.9 mg 메탄올 15 mL 용해; 주입 부피: 0.5 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(13.3 mg)을 화합물 196A로 지정하고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(9.2 mg)을 화합물 196B로 지정하고; 또한 잘 분리되지 않은 이러한 2개 용리액의 혼합물(19.2mg)을 수집한다.

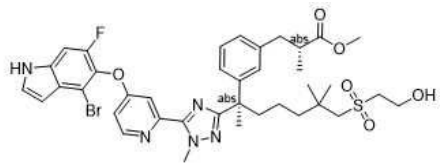
[3961] 화합물 196A: MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄 분리 순도: 98.3%(체류 시간: 7.03분; 키랄 컬럼 조건: 컬럼: AD-H 4.6 x 250 mm, 5 μm; 이동상: 헥산(0.1% 디에틸아민) : 에탄올(0.1% 디에틸아민) = 70:30; 컬럼 온도: 40℃; 유속: 1 mL/분; 기기: Shimazu; 주입 부피: 10 μL.)

[3962] 화합물 196B: MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.84분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄 분리 순도: 95.5%(체류 시간: 9.57분; 키랄 컬럼 조건: 화합물 196A와 동일.)

[3963] **실시예 197. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

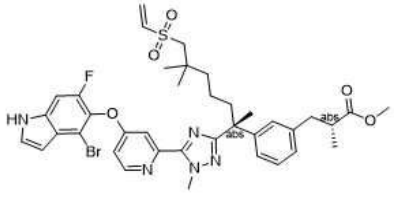
[3964] 

[3965] *메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

[3966] 

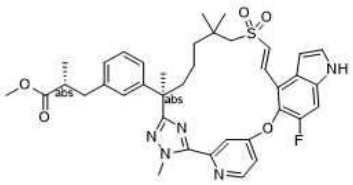
[3967] 단계 A: 피리딘(5 mL) 중 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 133-1, 530 mg, 1.39 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 술페이트(200 mg, 1.66 mmol) 및 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 676 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 물(20 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리하는 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(530 mg, 48 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 798, 800 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm); 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 4).

[3968] *메틸 (2R)-3-[3-[(1R)-1-[5-[4-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시]-2-피리딜]-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-1,5,5-트리메틸-6-비닐술포닐-헥실]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[3969] 

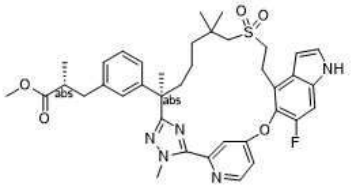
[3970] 단계 B: 디클로로메탄(3 mL) 중 단계 A 생성물(220 mg, 0.275 mmol)의 교반된 용액에 메탄 술포닐 클로라이드(0.028 mL, 0.358 mmol) 및 트리에틸아민(0.12 mL, 0.826 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리하는 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 70 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 780, 782 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 4).

[3971] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R,13E)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[3972] 

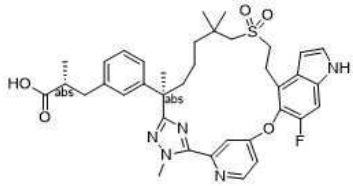
[3973] 단계 C: 톨루엔(70 mL) 중 단계 B 생성물(150 mg, 0.192 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 트리에틸아민(0.080 mL, 0.576 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (0)(20 mg, 0.0384 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 그런 다음 잔류물을 석유 에테르 중 에틸 아세테이트로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(90 mg, 64 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 4).

[3974] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[3975] 

[3976] 단계 D: 에탄올(5 mL) 중 단계 C 생성물(90 mg, 0.129 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(20 mg, 10%, 50% 습식)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 50℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과를 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 89 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm); 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 4).

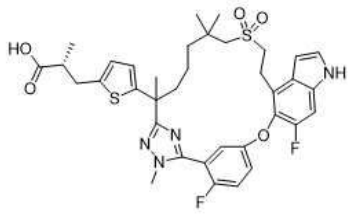
[3977] *실시예 197, (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*

[3978] 

[3979] 단계 E: 테트라하이드로푸란(3 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 단계 D 생성물(80 mg, 0.114 mmol)의 교반된 용액에 물(1 mL) 중 리튬 하이드록사이드(8.2 mg, 0.342 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 1N 수소 클로라이드를 사용하여 pH를 5-6으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 80% 에틸 아세테이트로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(55 mg, 67 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%; 체

류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 7.12(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.98-6.90(m, 2H), 6.69(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 3.20-2.95(m, 2H), 2.95-2.86(m, 1H), 2.63-2.49(m, 4H), 2.07-1.97(m, 1H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.45-0.90(m, 13H) ppm.

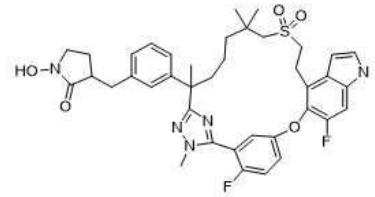
[3980] **실시예 198. (2R)-3-[5-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-티에닐]-2-메틸-프로판산**



[3981]

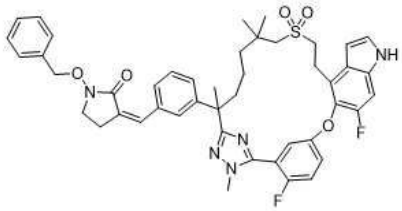
[3982] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2R)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)티오펜-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-27, 700 mg, 1.43 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(40 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.67분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30(m, 3H), 7.22(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.16-7.15(m, 1H), 6.63(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1H), 6.57(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.54(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.82(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.09-3.02(m, 1H), 2.93(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.78-2.74(m, 1H), 2.66-2.59(m, 1H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.58-1.49(m, 1H), 1.41-1.38(m, 1H), 1.32-1.17(m, 3H), 1.13(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05(s, 3H), 1.03(s, 3H) ppm.

[3983] **실시예 199. 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-1-하이드록시-피롤리딘-2-온**



[3984]

[3985] *(3Z)-1-벤질옥시-3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸렌]피롤리딘-2-온*

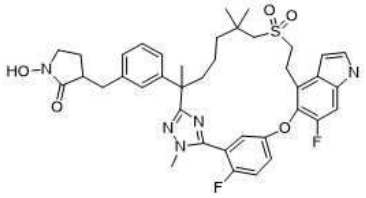


[3986]

[3987] 단계 A: 에탄올(5 mL) 중 (1-(벤질옥시)-2-옥소피롤리딘-3-일)트리페닐포스포늄 브로마이드(중간체 114, 124 mg, 0.232 mmol)의 교반된 용액에 3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)벤즈알데하이드(실시예 174의 단계 C 생성물, 150 mg, 0.232

mmol) 및 트리에틸아민(71 mg, 0.696 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 84%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 820 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

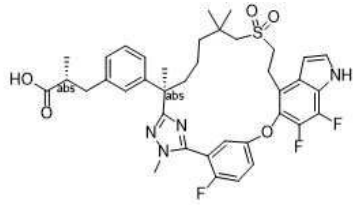
[3988] *화합물 199. 3-[[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]메틸]-1-하이드록시-피롤리딘-2-온*



[3989]

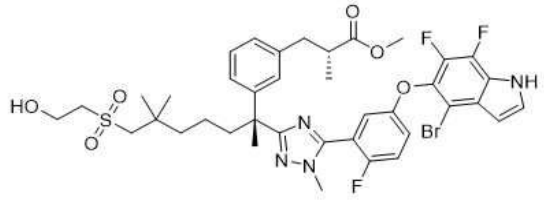
[3990] 단계 B: 에탄올(5.0 mL) 중 단계 A 생성물(160 mg, 0.195 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 50 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 16시간 동안 교반하고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(64 mg, 45%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4)(4개의 동일한 부분입체이성질체의 혼합물).

[3991] **실시예 200. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[3992]

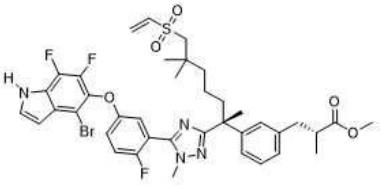
[3993] *메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3994]

[3995] 단계 A: 피리딘(80 mL) 중 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 6.60 g, 13.6 mmol) 및 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 7.77 g, 14.3 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 술페이트(6.0 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(400 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(400 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(7.00 g, 62 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 833, 835 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분; 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 016).

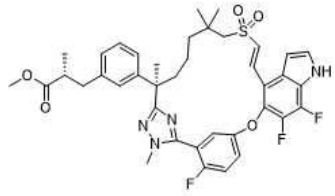
[3996] *메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[3997]

[3998] 단계 B: 디클로로메탄(80 mL) 중 단계 A의 생성물(7.00 g, 8.40 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(3.5 mL, 25.2 mmol)을 첨가한 후 메탄술포닐 클로라이드(0.72 mL, 9.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6.20 g, 91 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 815, 817 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.01분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 016)

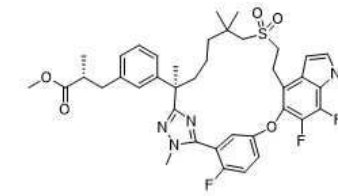
[3999] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4000]

[4001] 단계 C: 아르곤 분위기 하에 유지한 톨루엔(600 mL) 중 트리에틸아민(9.7 mL, 69.9 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(1.07 g, 2.10 mmol)의 교반되고 가열된(120℃) 용액에 톨루엔(50 mL) 중 단계 B의 생성물(5.70 g, 6.99 mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.50 g, 68 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.06분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 004).

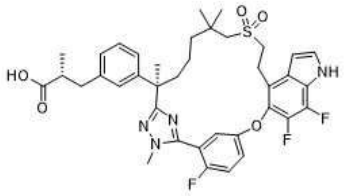
[4002] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4003]

[4004] 단계 D: 에탄올(100 mL) 중 단계 C의 생성물(3.80 g, 5.17 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 800 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 4시간 동안 50℃에서 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고 고체를 에탄올(30 mL x 3)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축하여 표제 화합물(3.70 g, 97 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.04분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 004).

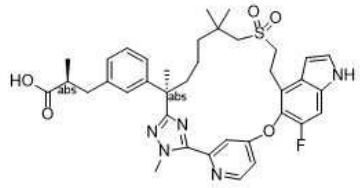
[4005] *화합물 200: (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[4006]

[4007] 단계 E: 테트라하이드로푸란(10 mL), 메탄올(10 mL) 및 물(10 mL) 중 단계 D의 생성물(3.70 g, 5.02 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(421 mg, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 아세톤으로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 83 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.01분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.34(m, 3H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.14(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 3H), 6.67(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.35-3.30(m, 2H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.21-3.15(m, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.83-2.79(m, 1H), 2.63-2.54(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.64-1.55(m, 1H), 1.39-1.27(m, 1H), 1.24-1.17(m, 1H), 1.07-0.98(m, 10H) ppm.

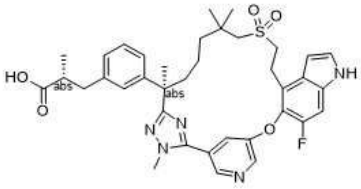
[4008] **실시예 201. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4009]

[4010] 단계 A에서 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 612 mg, 1.26 mmol)를 교환하여, 실시예 197에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 E)에 따라 표제 화합물을 백색 고체로서 2개 부분입체이성질체의 혼합물(45 mg)로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm); 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.65(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.13(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.98-6.90(m, 2H), 6.69(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 3.20-2.95(m, 2H), 2.94-2.86(m, 1H), 2.63-2.51(m, 4H), 2.07-1.97(m, 1H), 1.81-1.75(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.45-1.35(m, 1H), 1.20-1.15(m, 1H), 1.07-1.02(m, 3H), 0.98-0.90(m, 8H) ppm.

[4011] **실시예 202. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,27,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

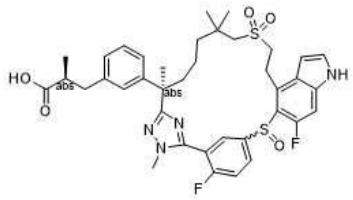


[4012]

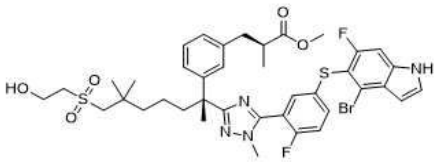
[4013] 단계 A에서 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 133-1)와

메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-3-카르비미도티오에이트(중간체 14-14, 0.52 g, 1.36 mmol)를 교환하여, 실시예 197에 대한 반응 절차 순서(단계 A 내지 E)에 따라 표제 화합물(35 mg)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(254 nm); 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 27). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.70(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.62(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.33(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.66(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.45-3.40(m, 2H), 3.21-3.16(m, 2H), 2.93-2.89(m, 1H), 2.79-2.57(m, 4H), 2.12-2.06(m, 1H), 1.83-1.78(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.48-1.44(m, 1H), 1.30-1.20(m, 2H), 1.11-1.05(m, 4H), 1.00(s, 3H), 0.99(s, 3H) ppm.

[4014] **실시예 204. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2**

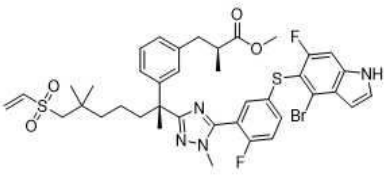
[4015] 

[4016] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]-2-플루오로-페닐]-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-헥실]페닐]프로파노에이트*

[4017] 

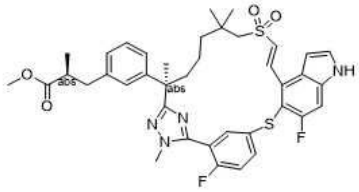
[4018] 단계 A: 피리딘(150 mL) 중 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 18.00 g, 37.1 mmol) 및 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76, 20.10 g, 37.1 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 술페이트(17.88 g, 149 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 400 mL에 부었다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 N 염산 및 염수(300 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(19.00 g, 62 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 831, 833 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.02분; 순도: 87%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[4019] *메틸 (2S)-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]-2-플루오로-페닐]-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-1,5,5-트리메틸-6-비닐술포닐-헥실]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[4020] 

[4021] 단계 B: 디클로로메탄(150 mL) 중 단계 A 생성물(18.80 g, 22.6 mmol)의 용액에 트리에틸아민(9.5 mL, 67.8 mmol) 및 메탄 술포닐 클로라이드(1.10 eq, 1.9 mL, 24.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(16.00 g, 87 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 813, 815 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.13분; 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

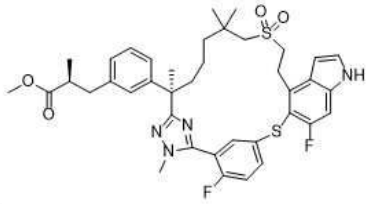
[4022] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4023]

[4024] 단계 C: 톨루엔(700 mL) 중 트리에틸아민(27 mL, 194 mmol) 및 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(1.98 g, 3.88 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔(50 mL) 중 단계 B 생성물(15.80 g, 19.4 mmol)의 용액을 2시간에 걸쳐 아르곤 하에 120℃에서 적가하였다. 혼합물을 120℃에서 추가 0.5시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(9.80 g, 69 %)을 황색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 733 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 96%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

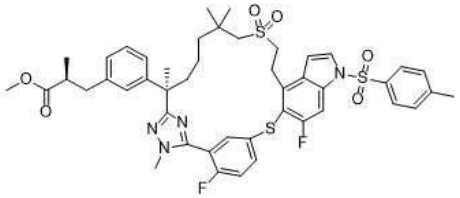
[4025] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4026]

[4027] 단계 D: 에탄올(150 mL) 중 단계 C 생성물(9.65 g, 13.2 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 2 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 4시간 동안 50℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물(8.90 g, 92 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.09분; 순도: 84%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[4028] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

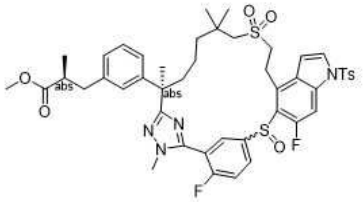


[4029]

[4030] 단계 E: 아세토니트릴(100 mL) 중 단계 D 생성물(8.75 g, 11.9 mmol)의 교반된 용액에 1-(p-톨릴술포닐)이미다졸(5.29 g, 23.8 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(3.6 mL, 23.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(8.30 g, 78 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 889 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.27분; 순도: 90%(214 nm)(LC-MS 방법 34).

[4031] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24*

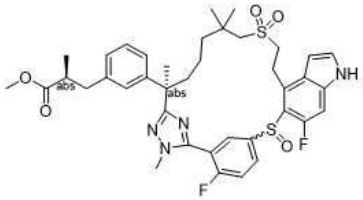
λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2



[4032]

[4033] 단계 F: 아세토니트릴(100 mL) 중 단계 E 생성물(5.00 g, 5.62 mmol)의 교반된 용액에 (S,S)-하이드로벤조인(6.02 g, 28.1 mmol), 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(4.9 mL, 16.9 mmol) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드(1.52 g, 16.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 200 mL에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(300 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.10 g, 81 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.15분; 순도: 91%(214 nm)(LC-MS 방법 34).

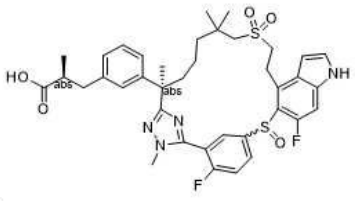
[4034] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2*



[4035]

[4036] 단계 G: 메탄올(20 mL) 중 단계 F 생성물(1.50 g, 1.66 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(0.46 g, 3.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물 80 mL에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 88 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.99분; 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 34).

[4037] *화합물 204: (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*

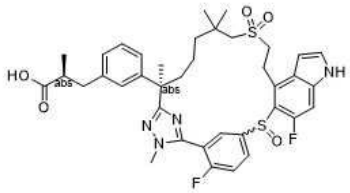


[4038]

[4039] 단계 H: 테트라하이드로푸란(16 mL) 중 단계 G 생성물(1100 mg, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(8.0 mL, 8.00 mmol)(물 중 1 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 이 백색 고체를 아세토니트릴로 마쇄하여 표제 화합물 (700 mg, 65 %)을 백색 고체로 수득하였다.

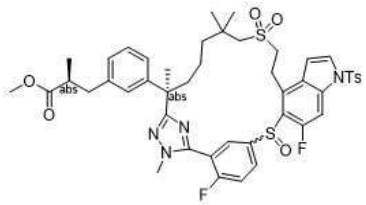
MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.37분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 17). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.10(m, 1H), 8.00-7.85(m, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-6.97(m, 5H), 6.67(s, 1H), 3.98-3.80(m, 4H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.56-3.44(m, 1H), 3.25-3.00(m, 3H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.64-2.56(m, 2H), 2.32-2.20(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.50-1.35(m, 3H), 1.21(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.07-1.04(m, 4H) ppm.

[4040] **실시예 205. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1**



[4041]

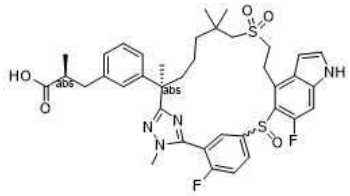
[4042] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2의 혼합물*



[4043]

[4044] 단계 A: 아세토니트릴(20 mL) 중 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(화합물 204의 단계 E 생성물, 1000 mg, 1.12 mmol)의 교반된 용액에 (2R,3R)-디에틸 2,3-디하이드록시숙시네이트(2319 mg, 11.2 mmol), 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(1.6 mL, 5.62 mmol) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드(507 mg, 5.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 100 mL에 부었다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(150 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 69 %, 부분입체이성질체 1: 부분입체이성질체 2 = 35 : 61)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.12분(부분입체이성질체 1, 35% 순도(214 nm)); 2.16분(부분입체이성질체 2, 61% 순도, 214 nm)(LC-MS 방법 17).

[4045] *화합물 205A: (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*



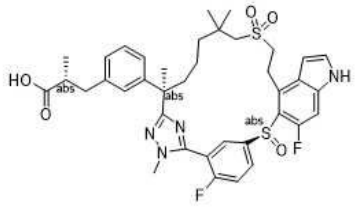
[4046]

[4047] 단계 B: 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(2 mL) 중 단계 A 생성물(318 mg, 0.351 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(74 mg, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1.0

M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물 (260) mg을 다음 조건 하에 SFC-150(Thar, Waters) 기기를 사용하여 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 컬럼: AS 20 x 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 55/45; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.03분; 샘플 용액: 메탄올 21 mL에 260 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 205(80 mg)로 지정하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 204(112 mg)로 지정하였다.

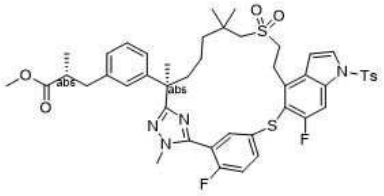
[4048] 화합물 205: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.79분, 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[4049] **실시예 206. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4050]

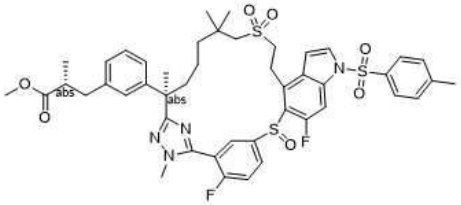
[4051] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4052]

[4053] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 16.6 g, 33.7 mmol)를 교환하여, 실시예 **204**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 E)를 사용하여 표제 화합물(1.5 g)을 오일로 제조하였다. MS(ESI): 889 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.62분; 순도: 91%(214 nm)(LC-MS 방법 33).

[4054] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

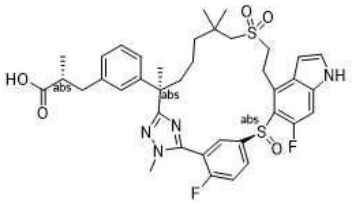


[4055]

[4056] 단계 B: 아세토니트릴(33 mL) 중 단계 A 생성물(3.3 g, 3.7 mmol)의 교반된 용액에 과산화수소(물 중 30% 11 mL) 및 톨루엔 술폰산(33 mg)을 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 24시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.7 g, 52%, 2개 부분입체이성질체의

혼합물)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.06분(순도: 45%, 214 nm), 2.11분(순도: 55%, 214 nm)(LC-MS 방법 34).

[4057] *실시예 206A 및 206B: (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



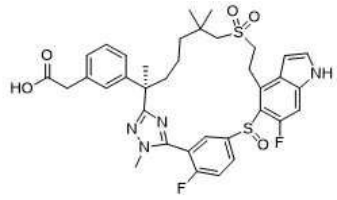
[4058]

[4059] 단계 C: 테트라하이드로푸란(15 mL) 및 물(5 mL) 중 단계 B 생성물(1.7 g, 1.88 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(160 mg, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 1 N 염산을 사용하여 pH ~ 5-6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액을 고체로서 화합물 206B(450 mg, 33%)로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 206A(520 mg, 38%)로 지정하였다.

[4060] 화합물 206A: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분; 순도: 95%, 214 nm)(LC-MS 방법 34). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.07(m, 1H), 7.98-7.82(m, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.38(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.24-7.08(m, 3H), 7.06-6.94(m, 2H), 6.66(s, 1H), 3.85(d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 3.72-3.42(m, 3H), 3.14-2.88(m, 4H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.34-2.23(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.51-1.27(m, 4H), 1.21(s, 3H), 1.16-1.02(m, 6H) ppm.

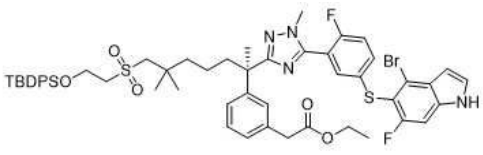
[4061] 화합물 206B: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분; 순도: 95%, 214 nm)(LC-MS 방법 34). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.95(m, 2H), 7.62-7.55(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12(m, 2H), 7.07(s, 1H), 7.00-6.95(m, 2H), 6.68(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.64-3.35(m, 3H), 3.12-2.94(m, 4H), 2.66-2.56(m, 2H), 2.41-2.34(m, 1H), 1.87-1.69(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.42-1.06(m, 13H) ppm.

[4062] **실시예 209. 2-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산**



[4063]

[4064] *에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트*

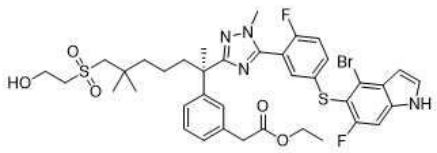


[4065]

[4066] 단계 A: 피리딘(15 mL) 중 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-2, 1.20 g, 1.69 mmol)의 교반된 용액에 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체

76, 1.1 g, 2.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(40 mL) 및 1N HCl(15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(15 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.50 g, 44 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 1055, 1057 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.52분; 순도: 52%, 254 nm)(LC-MS 방법 4).

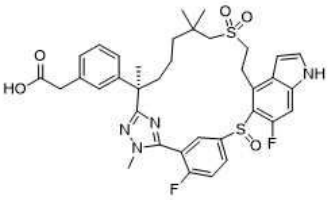
[4067] *에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트*



[4068]

[4069] 단계 B: 테트라하이드로푸란(21 mL) 중 단계 A 생성물(1.5 g, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중 1M, 7.1 mL, 7.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 45 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 중 0-70% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.8 g, 67 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 817, 819 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.06분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 33).

[4070] *화합물 209A 및 209B: 2-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산*



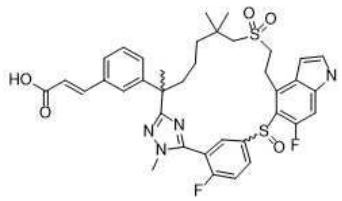
[4071]

[4072] 단계 C: 메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]-2-플루오로-페닐]-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-헥실]페닐]프로파노에이트(실시예 204의 단계 A 생성물)와 에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 0.8 g, 0.978 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204의 단계 B 내지 E, 이어서 실시예 205의 단계 B 및 C)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 206의 상응하는 단계 C에서 인돌-탈보호/에스테르 가수분해로부터 수득한 2개의 부분입체이성질체 산 혼합물을 키랄 prep-HPLC 분리에 적용하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액을 화합물 209A(12 mg, 백색 고체)로 수득하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액을 화합물 209B(22 mg, 백색 고체)로 수득하였다.

[4073] 화합물 209A: MS(ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.78분; 순도: 99%, 214 nm)(LC-MS 방법 4).

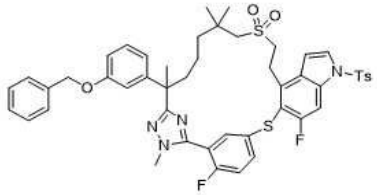
[4074] 화합물 209B: MS(ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분; 순도: 97%, 214 nm)(LC-MS 방법 4).

[4075] **실시예 210. (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로프-2-엔산의 부분입체이성질체 1, 2, 3, 및 4**



[4076]

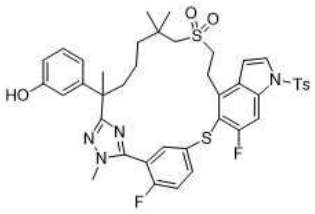
[4077] *6-(3-벤질옥시페닐)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12-디옥사이드*



[4078]

[4079] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 2-(3-(벤질옥시)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 69-3, 3.10 g, 6.32 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 E)에 따라 표제 화합물을 백색 고체(750 mg)로 제조하였다. MS(ESI): 895 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.27분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 17).

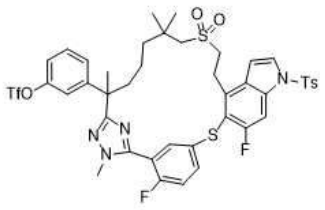
[4080] *3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페놀*



[4081]

[4082] 단계 B: 디클로로메탄(30 mL) 중 단계 A 생성물(750 mg, 0.838 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 보론 트리브로마이드(디클로로메탄 중 17%)(1.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 포화 나트륨 비카르보네이트(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(580 mg, 86%)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 805 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.01분; 순도: 86%(214 nm)(LC-MS 방법 17).

[4083] *[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐] 트리플루오로메탄술포네이트*

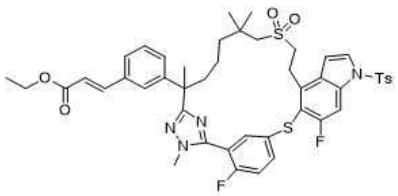


[4084]

[4085] 단계 C: 디클로로메탄(20 mL) 중 단계 B 생성물(580 mg, 0.721 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 트리에틸아민(0.30 mL, 2.16 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(20.24 mL, 1.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합

물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 물(30 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(580 mg, 86 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 937 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.24분; 순도: 93%(214 nm)(LC-MS 방법 17).

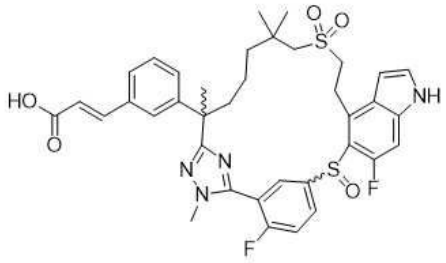
[4086] *에틸 (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-에노에이트*



[4087]

[4088] 단계 D: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 단계 C 생성물(330 mg, 0.35 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 트리에틸아민(0.098 mL, 0.70 mmol), 에틸 아크릴레이트(71 mg, 0.70 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(25 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 45 %)을 고체로 수득하였다. MS(ESI): 887 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.30분; 순도: 92%(214 nm)(LC-MS 방법 4).

[4089] *화합물 210A, 210B, 210C, 및 210D (E)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로프-2-엔산의 부분입체이성질체 1, 2, 3, 및 4*



[4090]

[4091] 단계 E: 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 206의 단계 A 생성물)와 에틸 (E)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로프-2-에노에이트(이 실시예의 단계 D 생성물을 교환하여, 실시예 206에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 및 C)에 따라 표제 화합물의 4개 부분입체이성질체의 혼합물(80 mg, 2개의 키랄 중심에서 기원)을 제조하였다. 이 혼합물을 prep-HPLC 분리에 적용하여 19 mg의 첫번째 용리액(29% 수율, 2개 부분입체이성질체의 혼합물) 및 18 mg의 두번째 용리액(28% 수율, 또 다른 2개 부분입체이성질체의 혼합물)을 수득하였다. 첫번째 용리액을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20 x 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 50/50; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3분; 샘플 용액: 메탄올 및 디클로로메탄 20 mL에 15 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 첫번째 분획은 화합물 210A(3 mg, 19%)이고, 두번째 분획은 화합물 210B(4.9 mg, 32%)이다.

[4092] 두번째 배출물을 또한 위와 동일한 SFC 조건에 적용하였다. 두번째 배출물의 첫번째 분획은 화합물 210C(6.5 mg, 41%)이고, 두번째 배출물의 두번째 분획은 화합물 210D(4.8 mg, 31%)이다.

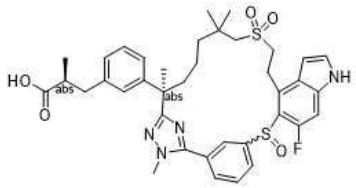
[4093] 화합물 210A: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.74분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄 순도: >99%(체류 시간: 1.10분; 키랄 컬럼 조건: 컬럼: AS-H; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 65:35; 유속: 4 mL/분; 컬럼 온도: 40℃; 배압: 120 bar).

[4094] 화합물 210B: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.74분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄 순도: 99.2%(ee: 98.4%)(체류 시간: 2.09분; 화합물 210A와 동일한 키랄 컬럼 조건)

[4095] 화합물 210C: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.77분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄 순도: >99%(ee:>99%; 체류 시간: 1.20분; 키랄 컬럼 조건: 화합물 210A와 동일).

[4096] 화합물 210D: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.77분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). 키랄 순도: 99.1%(ee: 98.2%; 체류 시간: 2.21분; 키랄 컬럼 조건: 화합물 210A와 동일).

[4097] **실시예 211. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2.**



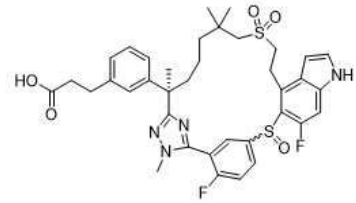
[4098]

[4099] 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술피닐)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-13, 897 mg, 1.66 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A, B, C, D, 및 단계 H)를 사용하여 표제 화합물의 2개 부분입체이성질체 혼합물을 제조하였다. 이러한 2개 부분입체이성질체를 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(백색 고체, 17 mg)을 화합물 211A로 지정하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(백색 고체, 19 mg)을 화합물 211B로 지정하였다.

[4100] 화합물 211A: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.85분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 4). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD).

[4101] 화합물 211B: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 4).

[4102] **실시예 215. 화합물 215A 및 화합물 215B. 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 입체이성질체 1 및 2**



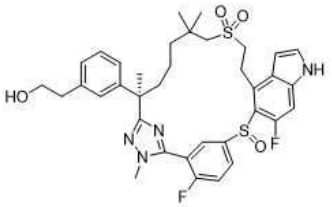
[4103]

[4104] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 에틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-20, 1.50 g, 3.10 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 기재된 바와 같은 반응 절차 순서(단계 A, B, C, D, E), 이어서 실시예 205의 단계 A, 그런 다음 실시예 204의 단계 G 및 H를 이 순서대로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 술폭사이드 형성에서 기원하는 2개의 부분입체이성질체를 마지막 단계에서 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(7.6 mg)을 215A로 지정하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(11 mg)을 215B로 지정하였다. 둘 다 백색 고체이다.

[4105] 화합물 215A: LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.74분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 3). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.44-7.72(m, 2H), 7.65-7.53(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 7.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.67-3.37(m, 2H), 3.26-2.98(m, 4H), 2.85(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43-2.29(m, 1H), 1.91-1.79(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.63-1.48(m, 1H), 1.43- 0.97(m, 9H) ppm.

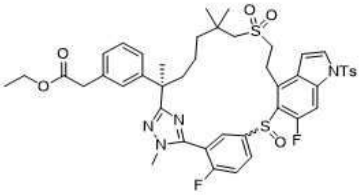
[4106] 화합물 215B: LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.77분; 순도: 98%(214 nm)(LC-MS 방법 3). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.22-7.77(m, 2H), 7.56(t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.23-7.10(m, 3H), 7.02(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 4.00-3.79(m, 4H), 3.72-3.62(m, 1H), 3.55-3.40(m, 1H), 3.25-2.96(m, 3H), 2.84(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.35-2.23(m, 1H), 2.00-1.88(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.50-1.32(m, 3H), 1.21(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.10-0.96(m, 1H) ppm.

[4107] **실시예 216. 화합물 216A 및 화합물 216B. 2-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4108]

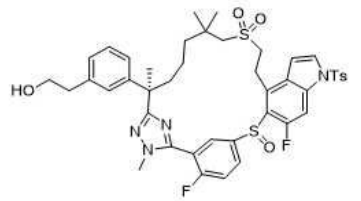
[4109] *에틸 2-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트*



[4110]

[4111] 단계 A: 메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]-2-플루오로-페닐]-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-헥실]페닐]프로파노에이트(실시예 204의 단계 A 생성물)와 에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트(실시예 209의 단계 B 생성물, 0.8 g, 0.978 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204의 단계 B 내지 E, 이어서 실시예 205의 단계 A)를 사용하여 표제 화합물(305 mg, 옅은 황색 고체, 술폭사이드 형성에서 기원하는 2개 부분입체이성질체의 혼합물)을 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 891 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.17 및 2.22분; 순도: 43% + 57%%(214 nm)(LC-MS 방법 3).

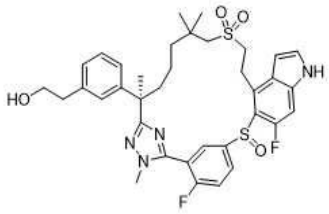
[4112] *2-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올*



[4113]

[4114] 단계 B: 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 단계 A 생성물 (100 mg, 0.112 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(12 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 물(3 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(80 mg, 77%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 849 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.04분; 순도: 34+59%(214 nm)(LC-MS 방법 34).

[4115] *화합물 216A 및 216B. 2-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올의 부분입체이성질체 1 및 2*



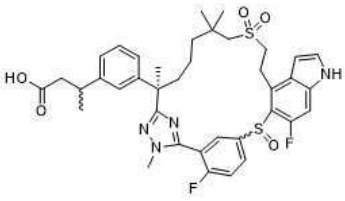
[4116]

[4117] 단계 C: 메탄올(5 mL) 중 (0.08 g, 0.094 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(26 mg, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물(15 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 Prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(7.7 mg; 12 %, 백색 고체)을 **216A**로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(22 mg; 33 %, 백색 고체)을 **216B**로 지정하였다.

[4118] 화합물 216A: LC-MS: MS(ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62(s, 1H), 8.35-8.21(m, 1H), 7.86-7.69(m, 1H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.50(t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.27-7.19(m, 1H), 7.13(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.99-6.95(m, 2H), 6.62(s, 1H), 4.08-3.69(m, 5H), 3.52(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.26-2.98(m, 4H), 2.64(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.36-2.30(m, 1H), 1.88-1.65(m, 2H), 1.64(s, 3H), 1.34-1.19(m, 6H), 0.98(s, 3H) ppm.

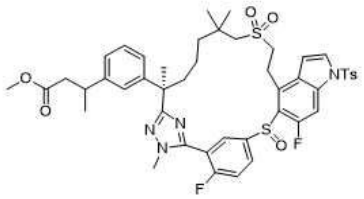
[4119] 화합물 216B: LC-MS: MS(ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.85분; 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 11.18(s, 1H), 8.12-7.80(m, 2H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.18-7.14(m, 2H), 7.12-6.98(m, 3H), 6.68(s, 1H), 3.92-3.86(m, 4H), 3.71-3.66(m, 3H), 3.55-3.40(m, 1H), 3.26-3.16(m, 1H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.74(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33-2.24(m, 1H), 1.97-1.91(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.47-1.37(m, 3H), 1.22(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.07-1.00(m, 1H) ppm.

[4120] **실시예 217. 화합물 217A 및 화합물 217B. 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]부탄산의 부분입체이성질체 혼합물 1 및 2**



[4121]

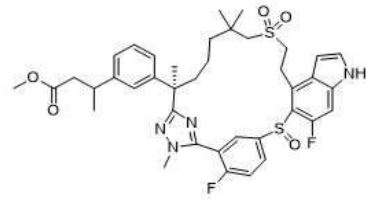
[4122] *메틸 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]부타노에이트*



[4123]

[4124] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)부타노에이트(중간체 137-3, 940 mg, 1.94 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204의 단계 A 내지 E, 이어서 실시예 205에 대해 기재된 단계 A)를 사용하여 표제 화합물(43 mg, 0.048 mmol, 84 %)을 백색 고체로 제조하였다. : LC-MS: MS(ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.89 및 2.94분(LC-MS 방법 16).

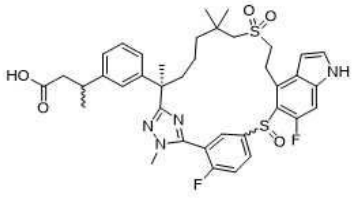
[4125] *메틸 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]부타노에이트*



[4126]

[4127] 단계 B: 메탄올(4.5mL) 중 단계 A 생성물(43 mg, 0.0475 mmol)의 용액에 칼륨 카르보네이트(33 mg, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(34 mg, 0.045 mmol, 95 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.57 및 2.63분(LC-MS 방법 16).

[4128] *화합물 217A 및 217B. 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]부탄산의 부분입체이성질체 혼합물 1 및 2*



[4129]

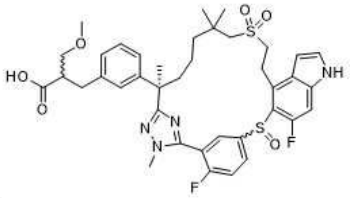
[4130] 단계 C: 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(2 mL) 중 단계 B 생성물(34 mg, 0.0453 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(38 mg, 0.906 mmol)를 30℃에서 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 질소 분위기 하에 60시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 1N 염산을 사용하여 pH~4로 산성화하였다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 Prep-HPLC로 정제하였다. 첫번째 용리액(7.2 mg, 0.0098 mmol, 22 %, 백색 고체)을 화합물 217A로 지정하였다. 두번째 용리액(8.1 mg, 0.011 mmol, 24 %, 백색 고체)을 화합물 217A로 지정하였다.

[4131] 화합물 217A: LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.32분; 순도: >99%(LC-MS 방법 16). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 11.2(s, 1H), 8.50-7.81(m, 2H), 7.65-7.50(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.12(m,

2H), 7.09(s, 1H), 7.05(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 3.90-3.75(m, 4H), 3.70-3.50(m, 1H), 3.20-3.11(m, 2H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.55-2.46(m, 2H), 2.40-2.30(m, 1H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.65-1.25(m, 4H), 1.24-1.15(m, 7H), 1.14 -1.05(m, 3H) ppm.

[4132] 화합물 217B: LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.37분; 순도: >99%(LC-MS 방법 16). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 11.2(s, 1H), 8.20-8.14(m, 1H), 7.97-7.89(m, 1H), 7.57(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.12(m, 3H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.67(s, 1H), 4.00-3.85(m, 4H), 3.68-3.62(m, 1H), 3.60-3.27(m, 1H), 3.20-2.99(m, 4H), 2.55-2.42(m, 2H), 2.25-2.20(m, 1H), 2.00-1.85(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.50-1.25(m, 3H), 1.13-1.08(s, 6H), 1.06(m, 3H), 1.05-1.00(m, 1H) ppm.

[4133] **실시예 218. 화합물 218A 및 화합물 2 218B. 2-[[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]-3-메톡시-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



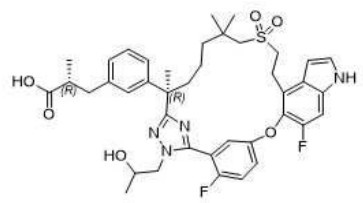
[4134]

[4135] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트(중간체 137-4, 2.09 g, 4.06 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204의 단계 A 내지 E, 이어서 실시예 205에 대해 기재된 단계 A, 및 **실시예 217A 및 217B**에 대한 단계 B 및 C)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 부분입체이성질체 1인 역 prep-HPLC의 첫번째 용리액(2개 부분입체이성질체의 혼합물, 6.2 mg, 0.0081 mmol, 백색 고체)을 화합물 **218A**로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(16 mg, 0.021 mmol, 백색 고체)을 화합물 **218B**로 지정하였다.

[4136] 화합물 218A: LC-MS: MS(ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.76분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 11.2(s, 1H), 8.50-7.90(m, 2H), 7.70-7.52(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 7.07(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-6.96(m, 2H), 6.69-6.67(m, 1H), 3.85-3.55(m, 4H), 3.50-3.40(m, 3H), 3.25-3.17(m, 3H), 3.16-2.97(m, 2H), 2.90-2.65(m, 4H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.40-1.20(m, 9H), 1.15-1.05(m, 1H) ppm.

[4137] 화합물 218B: LC-MS: MS(ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.79분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.14(s, 1H), 8.00-7.75(m, 1H), 7.60-7.51(m, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.20-7.12(m, 2H), 7.10-7.02(m, 2H), 6.99(d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 3.97-3.84(m, 4H), 3.74-3.62(m, 1H), 3.50-3.36(m, 3H), 3.25-3.20(m, 3H), 3.16-2.98(m, 2H), 2.90-2.70(m, 4H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.50-1.25(m, 4H), 1.24(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.10-1.02(m, 1H) ppm.

[4138] **실시예 219. 화합물 219. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3-(2-하이드록시프로필)-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

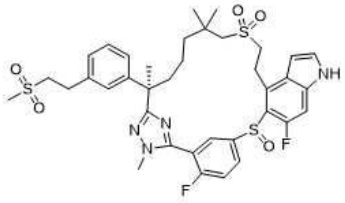


[4139]

[4140] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페

닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2R)-3-(3-((2R)-1-(2-(2-(벤질옥시)프로필)하이드라진일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-5, 180 mg, 0.291 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(4.8 mg, 0.0064 mmol, 2개 부분입체이성질체의 혼합물)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 749 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.02분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.32(m, 3H), 7.25(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.19-7.07(m, 4H), 7.01-6.99(m, 1H), 6.63(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.76-3.72(m, 1H), 3.44-3.37(m, 2H), 3.24-3.20(m, 4H), 3.07-2.90(m, 4H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.18-2.12(m, 1H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.60-1.53(m, 1H), 1.32-1.29(m, 5H), 1.22-1.15(m, 1H), 1.07(d, *J* = 3.2 Hz, 6H) ppm.

[4141] **실시예 220. 화합물 220A 및 화합물 220B. (6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-[3-(2-메틸술포닐에틸)페닐]-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12,24-트리옥사이드의 부분입체이성질체 1 및 2**



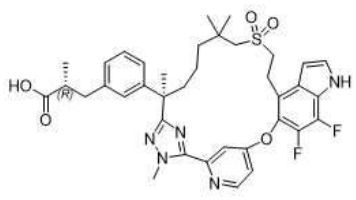
[4142]

[4143] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)에틸)페닐)헵탄하이드라지드(중간체 137-6, 0.34 g, 0.68 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 이어서 실시예 205에 대해 기재된 단계 A, 및 **실시예 217A 및 217B**에 대한 단계 B)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 최종 화합물을 역상 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(6.0 mg, 백색 고체)을 화합물 **220A**로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(16.6 mg, 백색 고체)을 화합물 **220B**로 지정하였다.

[4144] 화합물 220A: LC-MS: MS(ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(254 nm). 체류 시간: 1.81분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62(s, 1H), 8.35-8.19(m, 1H), 7.90-7.72(m, 2H), 7.50-7.49(m, 1H), 7.21-7.16(m, 3H), 7.07(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.98(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 3.85-3.72(m, 5H), 3.48-3.42(m, 1H), 3.38-3.36(m, 2H), 3.30-3.22(m, 1H), 3.14-3.12(m, 1H), 3.01-2.94(m, 6H), 1.92-1.66(m, 5H), 1.38-1.19(m, 6H), 0.98(s, 3H) ppm.

[4145] 화합물 220B: : LC-MS: MS(ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(254 nm). 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-7.94(m, 2H), 7.57(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.15(m, 3H), 7.12-7.08(m, 2H), 6.68(s, 1H), 3.92-3.86(m, 4H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.58-3.44(m, 1H), 3.35-3.30(m, 3H), 3.11-3.02(m, 4H), 2.83(s, 3H), 2.33-2.26(m, 1H), 1.97-1.91(m,1H), 1.72(s, 3H), 1.49-1.36(m, 2H), 1.22(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.07-1.00(m, 1H) ppm.

[4146] **실시예 221. 화합물 221. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

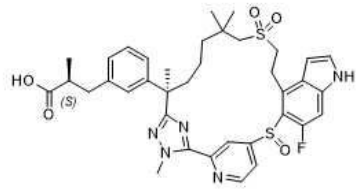


[4147]

[4148] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페

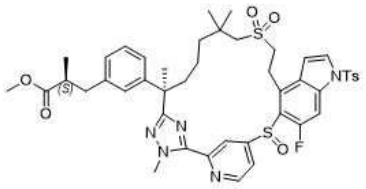
닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 0.39 g, 0.804 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150, 320 mg, 0.80 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(12 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.71분(LC-MS 방법 27). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.67(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.96(dd, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 2H), 6.75(t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.35(s, 3H), 3.40-3.33(m, 2H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.67(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 260-2.56(m, 3H), 2.11-2.01(m, 1H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.48-1.37(m, 1H), 1.27-1.17(m, 1H), 1.10-1.04(m, 4H), 1.01(s, 3H), 0.96-0.87(m, 4H) ppm.

[4149] **실시예 222. 화합물 222A 및 화합물 222B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4150]

[4151] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*

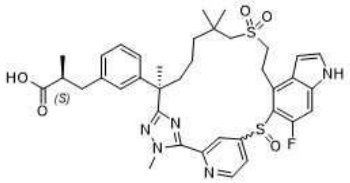


[4152]

[4153] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 1.5 g, 3.78 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 이어서 실시예 206에 대해 기재된 단계 B)를 사용하여 표제 화합물(152 mg)을 2개의 부분입체이성질체의 혼합물로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 888 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 91%(254 nm). 체류 시간: 2.24분(LC-MS 방법 7).

[4154] 그런 다음 이 혼합물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 50/50; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.2분; 샘플 용액: 메탄올 및 디클로로메탄(1:1) 30 mL에 150 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 첫번째 용리액(30 mg, 20%)을 부분입체이성질체 1로 지정하였다. 두번째 용리액(92 mg, 61%)을 부분입체이성질체 2로 지정하였다.

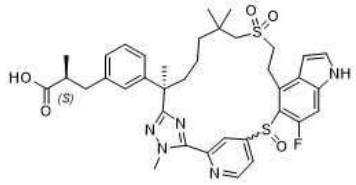
[4155] *화합물 222A. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1*



[4156]

[4157] 단계 B: 테트라하이드로푸란(1 mL) 중 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 1(30 mg, 0.033 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.169 mL, 물 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 물 2 mL로 희석하고 1M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하였다. 용액을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(8.1 mg, 33%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.88분(LC-MS 방법 12). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.68(m, 2H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.12(m, 3H), 7.06-6.94(m, 3H), 6.72-6.61(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.71-3.47(m, 2H), 3.25-2.92(m, 4H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.27-1.79(m, 4H), 1.72(s, 3H), 1.53-1.38(m, 2H), 1.28-0.96(m, 10H) ppm.

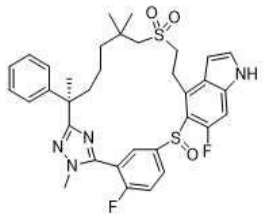
[4158] *화합물 222B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*



[4159]

[4160] 단계 C: 단계 B에 기재된 동일한 절차를 활용하여, 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 2(92 mg, 0.1 mmol)를 가수분해하여 표제 화합물(48 mg, 65%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 12). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.93(brs, 1H), 8.69(brs, 1H), 7.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.34-6.93(m, 6H), 6.65-6.50(m, 1H), 4.32(s, 3H), 3.67-3.60(m, 1H), 3.58-3.38(m, 1H), 3.22-2.79(m, 5H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.51-2.37(m, 1H), 1.84-1.68(m, 4H), 1.61-1.43(m, 3H), 1.38-0.98(m, 10H) ppm.

[4161] **실시예 223. 화합물 223A 및 화합물 223B. (6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-페닐-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12,24-트리옥사이드의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4162]

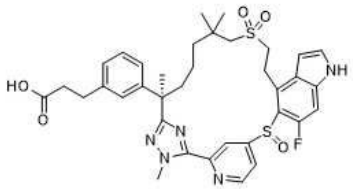
[4163] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 0.43 g, 1.11 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 이어서 실시예 206에 대해 기재된 단계 B, 및 실시예 217A 및 217B에 대한 단계 B)를 사용하여 표제 화합물(55 mg)을 2개 부분입체이성질체의 혼합물로 제조하였다. 이 혼합물을 역상 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(6 mg)을 223A로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(17 mg)을

223B로 지정하였다.

[4164] 화합물 223A: LC-MS: MS(ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.11분(LC-MS 방법 12). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.62(s, 1H), 8.32-7.70(m, 3H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.26-7.11(m, 6H), 6.62(s, 1H), 3.73-3.70(m, 5H), 3.49-3.43(m, 1H), 3.30-3.21(m, 1H), 3.15-3.12(m, 1H), 2.99(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.34-2.28(m, 1H),1.82-1.66(m, 5H), 1.24-0.99(s, 9H) ppm.

[4165] 화합물 223B: LC-MS: MS(ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 12). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 11.17(s, 1H), 8.16-8.12(m, 1H), 7.97-7.85(m, 1H), 7.57(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.13(m, 6H), 6.67(s, 1H), 3.93-3.86(m, 4H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.51-3.45(m, 1H), 3.25-3.19(m, 1H), 3.11-3.01(m, 2H), 2.33-2.24(m, 1H), 1.99-1.93(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.45-1.35(m, 3H), 1.22(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.06-1.00(m, 1H) ppm.

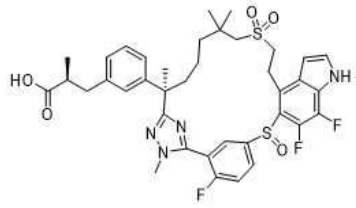
[4166] **실시예 224. 화합물 224. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2**



[4167]

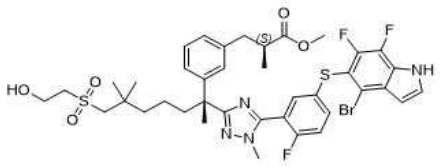
[4168] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-20, 610 mg, 1.25 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 600 mg, 1.51 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 F 및 H)를 사용하여 표제 화합물(55 mg)을 백색 고체로서 단일 부분입체이성질체(63.1 mg, 57%,)로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 12). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69(s, 1H), 8.78-8.72(m, 1H), 7.52(t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.36(m, 1H), 7.25-6.93(m, 5H), 6.44(brs, 1H), 4.25(s, 3H), 3.60-3.47(m, 1H), 3.20-3.09(m, 2H), 3.06-2.95(m, 2H), 2.80-2.71(m, 2H), 2.44-2.33(m, 2H), 1.81-1.58(m, 5H), 1.53-1.34(m, 4H), 1.31-1.20(m, 3H) , 1.15-1.04(m, 4H) ppm.

[4169] **실시예 225. 화합물 225A 및 225B. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4170]

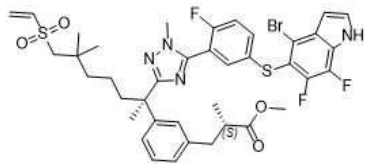
[4171] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4172]

[4173] 단계 A: 피리딘(30 mL) 중 메틸 (2S)-3-[3-[(1R)-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-1-(메틸아미노카르바모일)헥실]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(중간체 137-1, 3.20 g, 8.66 mmol) 및 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-16, 2.80 g, 5.01 mmol)의 교반된 용액에 마그네슘 술페이트(5 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.80 g, 68 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 849, 851 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 4).

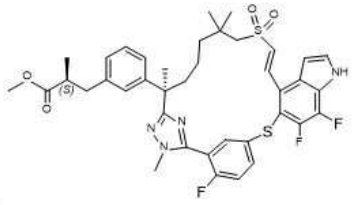
[4174] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4175]

[4176] 단계 B: 디클로로메탄(40 mL) 중 단계 A의 생성물(3.80 g, 4.47 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(1.9 mL, 13.4 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(0.45 mL, 5.81 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 디클로로메탄(40 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.40 g, 91 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 831, 833 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 81%(214 nm). 체류 시간: 2.11분(LC-MS 방법 4).

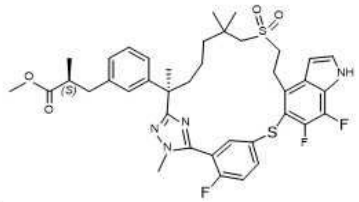
[4177] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4178]

[4179] 단계 C: 톨루엔(400 mL) 중 트리에틸아민(0.96 mL, 6.61 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.42 g, 0.818 mmol)의 용액을 아르곤으로 15분 동안 실온에서 탈기하였다. 이 용액에 톨루엔(20 mL) 중 단계 B의 생성물(3.40 g, 4.09 mmol)을 2시간에 걸쳐 120℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.40 g, 80 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm). 체류 시간: 2.07분(LC-MS 방법 4).

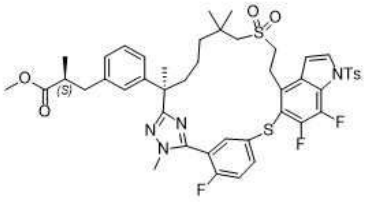
[4180] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4181]

[4182] 단계 D: 에탄올(40 mL) 중 단계 C의 생성물(2.40 g, 3.60 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(ca. 55% 물로 적심, 1 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액 케이크를 에탄올(3 x 50 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 85 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 2.10분(LC-MS 방법 4).

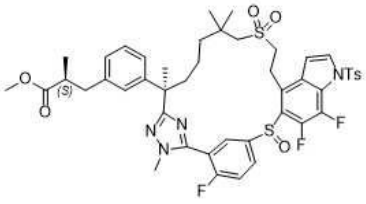
[4183] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4184]

[4185] 단계 E: 아세토니트릴(20 mL) 중 단계 D의 생성물(1.50 g, 1.99 mmol)의 교반된 용액에 1-토실-1H-이미다졸(1.78 g, 7.96 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(1.2 mL, 7.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(900 mg, 49 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 906 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.25분(LC-MS 방법 4).

[4186] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*

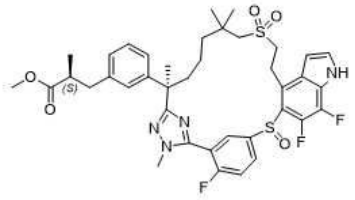


[4187]

[4188] 단계 F: 아세토니트릴(20 mL) 중 단계 E의 생성물(900 mg, 0.992 mmol)의 교반된 용액에 (S,S)-하이드로벤조인(1.06 g, 4.96 mmol), 티타늄(iv) 이소프로폭사이드(0.87 mL, 2.98 mmol) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드(0.27 g, 2.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 물 20 mL에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(820 mg, 89 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 923 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 89%(214 nm). 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 4).

[4189] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[rac-(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-*

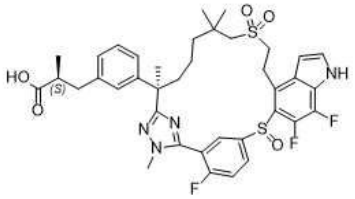
1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트



[4190]

[4191] 단계 G: 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 단계 F의 생성물(820 mg, 0.888 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(5 ml, 테트라하이드로푸란 중 1 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 20 mL에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(570 mg, 83 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 92%(214 nm). 체류 시간: 1.98분(LC-MS 방법 4).

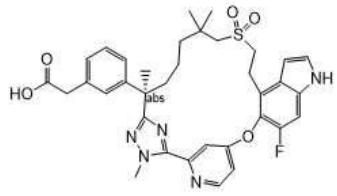
[4192] *(2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[4193]

[4194] 단계 H: 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(2 mL) 중 단계 G 생성물(570 mg, 0.741 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(159 mg, 0.380 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다, 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(335 mg, 60 %, 부분입체이성질체 2)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 8.97분(LC-MS 방법 49). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.24-7.82(m, 2H), 7.61(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.04 - 6.94(m, 2H), 6.76(s, 1H), 4.02-3.87(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.72-3.61(m, 1H), 3.58-3.44(m, 1H), 3.25-3.21(m, 1H), 3.12-2.96(m, 2H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.65-2.53(m, 2H), 2.31-2.21(m, 1H), 1.97-1.87(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.52-1.34(m, 3H), 1.19(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.06-0.94(m, 4H) ppm.

[4195] **실시예 226. 화합물 226. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산**

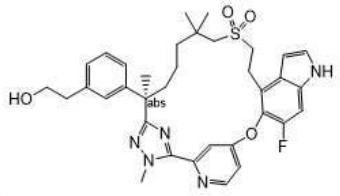


[4196]

[4197] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-8, 0.80 g, 1.7 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 133-1, 0.71 g, 1.87

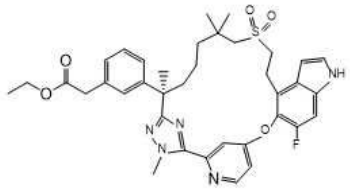
mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(35 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 660 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.06분(LC-MS 방법 21). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.23(dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.10(m, 1H), 7.07(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.49(s, 2H), 3.44-3.40(m, 2H), 3.20-3.04(m, 2H), 2.61(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.49(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.06-2.01(m, 1H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.42-1.37(m, 1H), 1.22-1.15(m, 1H), 0.99-0.93(m, 8H) ppm.

[4198] **실시예 227. 화합물 227. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올**



[4199]

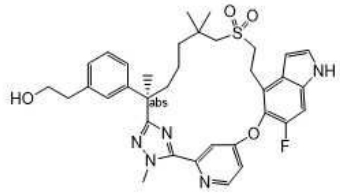
[4200] *에틸 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올*



[4201]

[4202] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)를 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-8, 0.80 g, 1.7 mmol)와 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 133-1, 0.71 g, 1.87 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(160 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.11분(LC-MS 방법 4).

[4203] *화합물 227. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올*

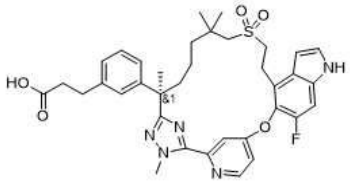


[4204]

[4205] 단계 B: 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 단계 A 생성물(85 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(13 mg, 0.618 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고,

여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(38.7 mg, 수율 49 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 646 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.95분(LC-MS 방법 34). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24(dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 3H), 6.69(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35(s, 3H), 3.66(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47-3.36(m, 2H), 3.20-3.04(m, 2H), 2.72(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.51(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.07-2.01(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.42-1.37(m, 1H), 1.22-1.14(m, 1H), 1.02-0.93(m, 8H) ppm.

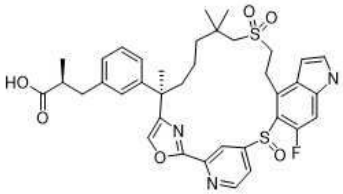
[4206] **실시예 228. 화합물 228. 3-[3-[rac-(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4207]

[4208] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-8, 0.83 g, 1.71 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 133-1, 0.65 g, 1.71 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(13 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.87분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.3-8.05(m, 1H), 7.84(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.14(m, 2H), 7.10-6.95(m, 3H), 6.70-6.60(m, 1H), 4.34(s, 3H), 3.45-3.38(m, 2H), 3.22-3.11(m, 2H), 2.82(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.55-2.46(m, 3H), 2.09- 1.97(m, 1H), 1.82-1.71(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.48-1.37(m, 1H), 1.22-1.11(m, 1H), 1.01-0.85(m, 8H) ppm.

[4209] **실시예 229. 화합물 229. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-3-옥사-12λ6,24λ4-디티아-19,28,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

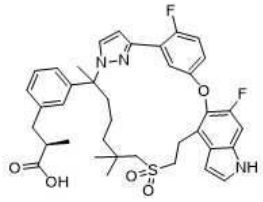


[4210]

[4211] (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H-1)과 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피콜린산(중간체 133A-2, 1.90 g, 2.46 mmol)을 교환하고, 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140)과 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-17, 903.8 mg, 2.46 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 192에 대해 기재된 단계 A 내지 C, 이어서 실시예 204에 대해 기재된 단계 B, C, D, F, 및 G)를 사용하여 표제 화합물(1.9 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.49분(LC-MS 방법 21). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.93(brs, 1H), 8.63(brs, 1H), 7.99(brs, 1H), 7.39(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33-6.97(m, 5H), 6.61(brs, 1H), 5.4(s, 1H), 3.62-3.53(m,

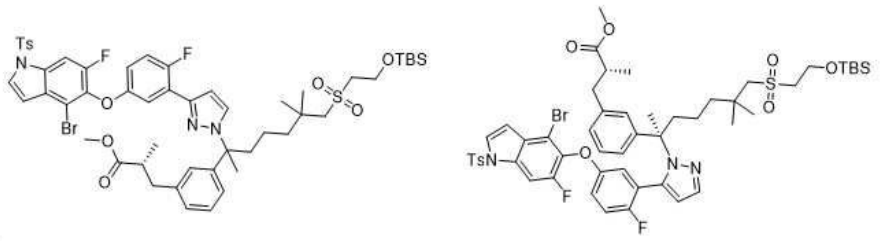
1H), 3.48-3.38(m, 1H), 3.04(s, 2H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.70-2.56(m, 2H), 2.49-2.35(m, 1H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.83-1.72(m, 1H), 1.68-1.56(m, 3H), 1.54-1.42(m, 2H), 1.38-1.24(m, 7H), 1.21-1.00(m, 5H) ppm.

[4212] **실시예 230. 화합물 230. (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산**



[4213]

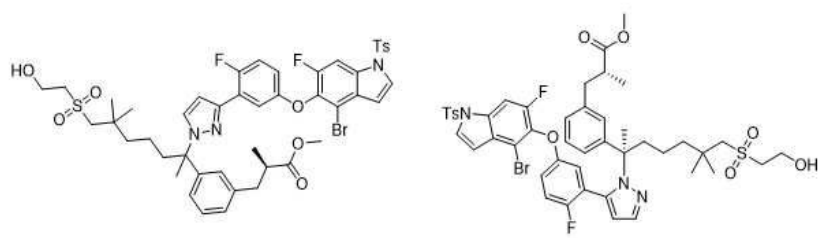
[4214] *메틸 (2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트 및 메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트의 혼합물*



[4215]

[4216] 단계 A: 디클로로메탄(30 mL) 중 4-브로모-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(1H-피라졸-3-일)페녹시)-1-토실-1H-인돌(중간체 21D, 800 mg, 1.47 mmol) 및 1,3-디옥소이소인돌린-2-일 7-((2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵타노에이트(중간체 155, 3.00 g, 4.36 mmol)의 교반된 용액에 12-페닐벤조[b]페노티아진(PTH1)(24 mg, 0.0735 mmol) 및 테트라플루오로보론-2,4,6-트리메틸피리딘-1-이움(614 mg, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고 40W LED(450 nm)로 실온에서(팬으로 냉각) Ar 하에 72시간 동안 조사하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래프(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 혼합물(2.7 g, 88%)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 1068, 1070 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 22%+29%(214 nm). 체류 시간: 3.38 및 3.50분(LC-MS 방법 21).

[4217] *메틸 (2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트 및 메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트의 혼합물*

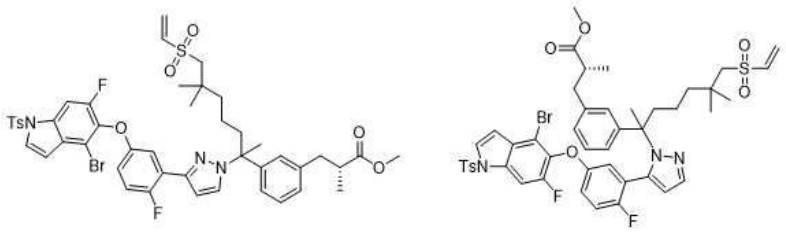


[4218]

[4219] 단계 B: 테트라부틸암모늄 플루오라이드(4.0 mL, 4.00 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(1.0 mL, 17.5 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음 용액을 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 단계 A 혼합물(2.70 g, 0.556 mmol)의 용액으로 실온에서 처리하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 암모늄 클로라이드 용액(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트

상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래프(석유 에테르 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 용리)를 사용하여 정제하여 표제 화합물의 혼합물(2.0 g, 99%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 954, 956 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 33%+28%(214 nm). 체류 시간: 2.30 및 2.37분(LC-MS 방법 21).

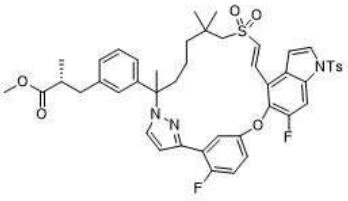
[4220] *메틸 (2R)-3-(3-(2-(3-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트 및 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-토실-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1H-피라졸-1-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4221]

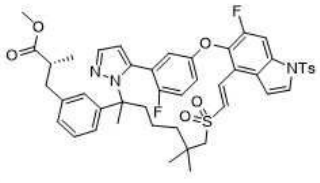
[4222] 단계 C: 디클로로메탄(20 mL) 중 단계 B 혼합물(2.00 g, 0.69 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.88 mL, 6.32 mmol)을 첨가한 후 메탄술포닐 클로라이드(5.36 eq, 0.24 mL, 3.14 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 먼저 역상 플래시 크로마토그래피(물 중 10 내지 80% 아세토니트릴(0.3% 트리플루오로아세트산으로 용리)를 사용하여 정제한 다음, 자동화 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 혼합물(700 mg, 0.35 mmol, 50 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 936, 938 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 41%+47%(214 nm). 체류 시간: 2.38 및 2.46분(LC-MS 방법 21).

[4223] *위치이성질체 1, 메틸 (2R)-3-[3-[(13E)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4224]

[4225] *및 위치이성질체 2, 메틸 (2R)-3-[3-[(14E)-23,29-디플루오로-7,11,11-트리메틸-13,13-디옥소-20-(p-톨릴술포닐)-25-옥사-13λ6-티아-5,6,20-트리아자펜타사이클로[24.3.1.02,6.016,24.017,21]트리아콘타-1(30),2,4,14,16,18,21,23,26,28-데카엔-7-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



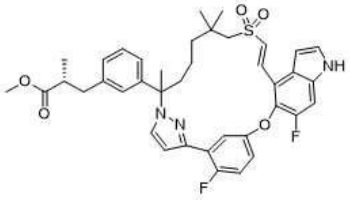
[4226]

[4227] 단계 D: 톨루엔(100 mL) 중 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(131 mg, 0.255 mmol) 및 트리에틸아민(1.2 mL, 8.54 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔(2 mL) 중 단계 C 혼합물(150 mg, 0.066 mmol)의 용액을 100℃에서 아르곤 하에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 위치이성질체 1인 첫번째 용리액(25 mg, 0.029 mmol, 11%) 및 위치이성질체 2인 두번째 용리액(50 mg, 0.058 mmol, 23%)을 둘 다 무색 오일로 수득하였다.

[4228] 위치이성질체 1: LC-MS: MS(ESI): 856 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.68분(LC-MS 방법 33).

[4229] 위치이성질체 2: LC-MS: MS(ESI): 856 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 50%(214 nm). 체류 시간: 2.46분(LC-MS 방법 33).

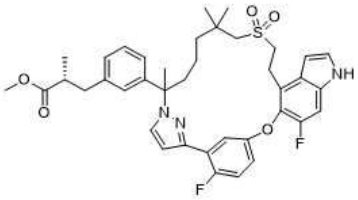
[4230] *메틸 (2R)-3-[3-[(13E)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4231]

[4232] 단계 E. 단계 D 생성물의 위치이성질체 1(25 mg, 0.0292 mmol)의 용액에 메탄올(10 mL) 중 칼륨 카르보네이트(10 mg, 0.0724 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 1 N 염산으로 중화하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트로 용리)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(7 mg, 0.01 mmol, 34%)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 74%(214 nm). 체류 시간: 2.36분(LC-MS 방법 33).

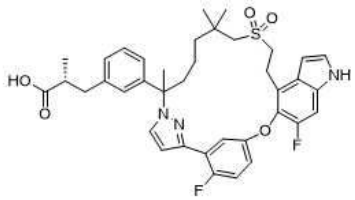
[4233] *메틸 (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4234]

[4235] 단계 F: 에탄올(3 mL) 중 단계 E 생성물(7.0 mg, 0.01 mmol) 및 탄소 상 팔라듐(7.0 mg, 10%, 50% 습식)의 교반된 용액에 50℃에서 2시간 동안 수소 하에 교반하고, 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 조질 표제 화합물(7 mg,0.01 mmol, 95%)을 무색 오일로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: MS(ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm). 체류 시간: 2.41분(LC-MS 방법 33).

[4236] *화합물 230. (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-5,19,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),3,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산*

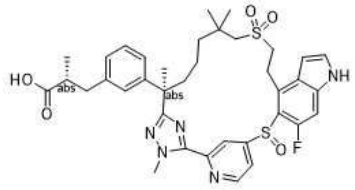


[4237]

[4238] 단계 G: 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(1 mL) 중 단계 F 생성물(7.0 mg, 0.01 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(4.2 mg, 0.1 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 염산(1M)을 사용하여 pH ~ 7로 중화하고 에틸 아세테이트(2 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(5.0 mg, 0.007 mmol, 73%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 690 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(254 nm). 체류 시간: 2.24분(LC-MS 방법 21).

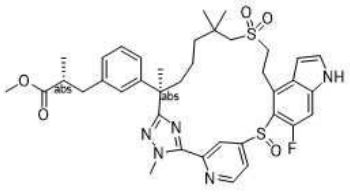
[4239] ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.32(s, 1H), 7.71(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.20-7.13(m, 1H), 7.05(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.84-6.76(m, 2H), 6.70(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.41(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.20-3.00(m, 2H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.64-2.48(m, 4H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.88(s, 2H), 1.45-1.17(m, 4H), 1.09-0.81(m, 10H) ppm.

[4240] **실시예 231. 화합물 231. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4241]

[4242] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

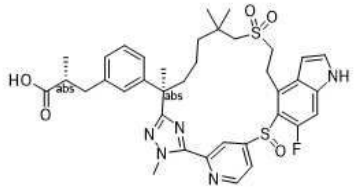


[4243]

[4244] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 6.87 g, 17.33 mmol)를 교환하고, 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 7 g, 14.44 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 F, 이어서 **실시예 217A 및 217B**에 대해 기재된 단계 B)를 사용하여 표제 화합물(1.4 g)과 약 ~5%의 또 다른 부분입체이성질체를 제조하였다. 불순한 부분입체이성질체를 제거하기 위해, 메틸 에스테르를 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-200(Thar, Waters); 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 65/35; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.2분; 샘플 용액: 70 ml 메탄올에 650 mg 용해; 주입 부피: 1.5 mL. 510 mg의 표제 메틸 에스테르를 수득하였다.

[4245] LC-MS: MS(ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 2.04분(LC-MS 방법 21).

[4246] *화합물 231. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*

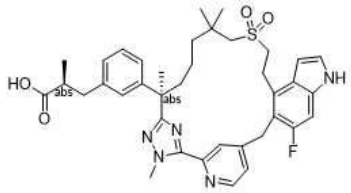


[4247]

[4248] 단계 B: 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 단계 A 생성물(510 mg, 0.69 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드

모노하이드레이트(2 mL, 물 중 1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(321.3 mg, 64%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.87분(LC-MS 방법 21). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.94(brs, 1H), 8.71(brs, 1H), 7.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-6.97(m, 6H), 6.57(brs, 1H), 4.32(s, 3H), 3.68-3.61(m, 1H), 3.52-3.44(m, 1H), 3.18-2.86(m, 4H), 2.67-2.57(m, 2H), 2.50-2.41(m, 1H), 1.83-1.70(m, 4H), 1.59-1.40(m, 4H), 1.36-1.00(m, 10H) ppm.

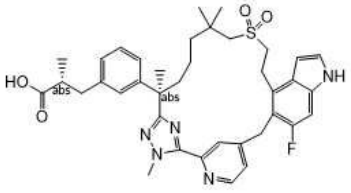
[4249] **실시예 233. 화합물 233. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4250]

[4251] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 200 mg, 0.413 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 172 mg, 0.454 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(9.5 mg, 0.014 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 21). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.54(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.37(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.10(m, 3H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.47(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.32(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 4.14(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.29(m, 2H), 3.18-3.07(m, 2H), 2.97-2.88(m, 3H), 2.66-2.56(m, 2H), 2.40-2.35(m, 1H), 1.94-1.89(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.48-1.42(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.21-1.12(m, 1H), 1.09-1.06(m, 6H) ppm.

[4252] **실시예 234. 화합물 234. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

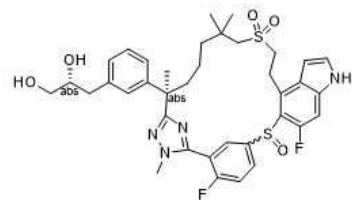


[4253]

[4254] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 300 mg, 0.619 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 258 mg, 0.681 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(6.7 mg, 0.01 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 21). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.55(d, *J* = 4.0 Hz, 1H),

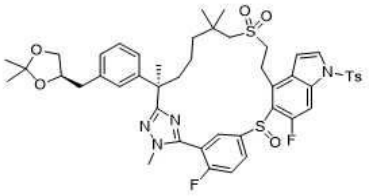
8.30(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.24(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.10(m, 3H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.47(s 1H), 4.32(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 4.14(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.29(m, 2H), 3.18-3.07(m, 2H), 2.97-2.88(m, 3H), 2.66-2.56(m, 2H), 2.40-2.35(m, 1H), 1.94-1.89(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.48-1.42(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.21-1.12(m, 1H), 1.10-1.08(m, 6H) ppm.

[4255] **실시예 235. 화합물 235A 및 화합물 235B. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4256]

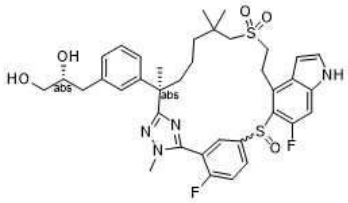
[4257] *(6R)-6-[3-[[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메틸]페닐]-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12,24-트리옥사이드*



[4258]

[4259] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-2-(3-(((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 112-1, 310 mg, 0.622 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)에 따라 표제 화합물. (40 mg, 0.044 mmol)을 밝은 황색 오일로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 919 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 90%(214 nm). 체류 시간: 2.12분(LC-MS 방법 004).

[4260] *화합물 235A 및 235B. (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올의 부분입체이성질체 1 및 2*



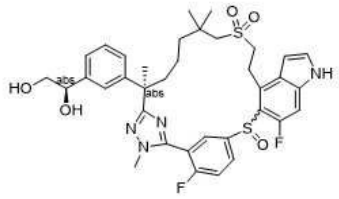
[4261]

[4262] 단계 B: 메탄올(3 mL) 중 단계 A 생성물(40 mg, 0.044 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(4.2 mg, 0.022mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음 칼륨 카르보네이트(30 mg, 0.22 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *Prep*-HPLC로 정제하였다. 첫번째 용리액을 **235A(입체이성질체 1)**(3.9 mg, 0.00539 mmol, 12 %, 디알코올 위치에서 ~7:3 R 및 S 혼합물)로 지정하였고; 두번째 용리액을 백색 고체로서 **235B(입체이성질체 2)**(5.7 mg, 0.00787 mmol, 18 %, 디알코올 위치에서 ~7:3 R 및 S 혼합물)로 지정하였다.

[4263] **235A**: LC-MS: MS(ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.72분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ: 8.37(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.38(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.08(m, 3H), 7.06-6.99(m, 2H), 6.68(s, 1H), 3.83-3.72(m, 4H), 3.66-3.50(m, 2H), 3.48-3.38(m, 3H), 3.18-3.00(m, 3H), 2.79-2.75(m, 1H), 2.65-2.59(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.89-1.83(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.60-1.45(m, 1H), 1.45-1.26(m, 3H), 1.24(s, 3H), 1.10(s, 3H) ppm.

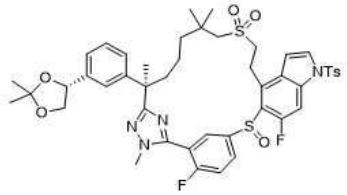
[4264] **235B**: LC-MS: MS(ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.75분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ: 8.12(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.56(t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.23-7.10(m, 3H), 7.06-7.02(m, 2H), 6.67(s, 1H), 3.97-3.81(m, 4H), 3.75-3.65(m, 2H), 3.49-3.36(m, 3H), 3.18-2.96(m, 3H), 2.80-2.72(m, 1H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.32-2.26(m, 1H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.49-1.28(m, 4H), 1.21(s, 3H), 1.13(s, 3H) ppm.

[4265] **실시예 236. 화합물 236A 및 화합물 236B. (1R)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄-1,2-디올의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4266]

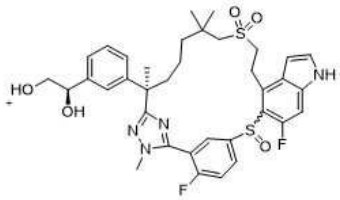
[4267] *(6R)-6-[3-[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]페닐]-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12,24-트리옥사이드*



[4268]

[4269] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-2-(3-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)페닐)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸헵탄하이드라지드(중간체 107-4, 185 mg, 0.382 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 F)를 사용하여 토우(tow) 부분입체이성질체의 혼합물인 표제 화합물(60 mg, 0.066 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 905 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.12 및 2.17분(LC-MS 방법 4).

[4270] *화합물 236A 및 236B. (1R)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄-1,2-디올의 부분입체이성질체 1 및 2*



[4271]

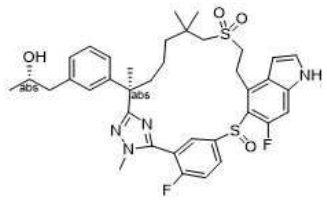
[4272] 메탄올(3 mL) 중 단계 A 생성물(70 mg, 0.077 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(7.4 mg, 0.039 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 칼륨 카르보네이트(53 mg, 0.39 mmol)

로 처리하고 추가 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 Prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(2.1 mg, 0.003 mmol, 3.8%, 백색 고체)을 **236A**로 지정하였다. 두번째 용리액(4.8 mg, 0.0068 mmol, 8.7%, 백색 고체)을 **236B**로 지정하였다.

[4273] 화합물 **236A**: LC-MS: MS(ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.69분(LC-MS 방법 4). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.05(s, 1H),7.80-7.72(m, 1H), 7.64-7.53(m, 1H), 7.37(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25-7.08(m, 5H), 6.68-6.67(m, 1H), 4.85-4.80(m, 1H), 4.61(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.79-3.76(m, 3H), 3.57-3.52(m, 2H), 3.49-1.47(m, 1H), 3.14-3.00(m, 3H), 2.88-2.66(m, 2H), 2.46-2.36(m, 1H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.36-1.21(m, 8H), 1.14-1.07(m, 1H) ppm.

[4274] 화합물 **236B**: LC-MS: MS(ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 1.71분(LC-MS 방법 4). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 11.2(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11-7.86(m, 1H), 7.59(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.26-7.14(m, 4H), 6.70(s, 1H), 4.63(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.96-3.87(m, 4H), 3.74-3.67(m, 1H), 3.56(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.52-3.47(m, 1H), 3.28-3.03(m, 3H), 2.35-2.30(m, 1H), 2.00-1.94(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.50-1.35(m, 3H), 1.24(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.08-1.00(m, 1H) ppm.

[4275] **실시예 237. 화합물 237A 및 화합물 237B. (2S)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-2-올의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4276]

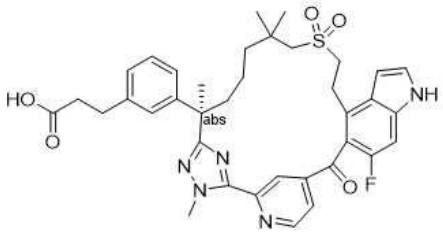
[4277] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (S)-1-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-2-일 아세테이트(중간체 137-8, 540 mg, 1.11 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 F, 이어서 실시예 **217A 및 217B**에 대해 기재된 단계 B)를 사용하여 표제 화합물을 혼합물로 제조하였다. 이 혼합물을 역상 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(10 mg, 0.0144 mmol, 백색 고체)을 237A로 지정하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(17 mg, 0.0236 mmol, 백색 고체)을 237B로 지정하였다.

[4278] LC-Mass 방법: 이동상: A: 물(0.01%TFA) B: 아세토니트릴(0.01%TFA) 구배: 1.5분 이내에 5%에서 95%B로 증가, 1.7분 동안 95%B. 유속: 2.0 mL/분 컬럼: Sunfire C18, 4.6*50mm, 3.5um. LC 순도: 100%(214 nm); 질량: P1의 경우 1.77분에서 피크 709.0(M+H)+ 및 P2의 경우 1.81에서 피크 709.8(M+H)+ 발견.

[4279] **화합물 237A**: LC-MS: MS(ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.77분(LC-MS 방법 34). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.2-7.8(m, 2H), 7.57(brs, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 7.05-6.99(m, 3H), 6.67(s, 1H), 3.95-3.70(m, 5H), 3.65-3.40(m, 2H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.12-3.00(m, 2H), 2.80-2.69(m, 1H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.45-1.15(m, 6H), 1.14-1.00(m, 7H) ppm.

[4280] **화합물 237B**: LC-MS: MS(ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.81분(LC-MS 방법 34). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.12(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.55(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18-6.98(m, 5H), 6.67(s, 1H), 3.85-3.82(m, 5H), 3.68-3.64(m, 1H), 3.50-3.47(m, 1H), 3.24-3.19(m, 1H), 3.09-2.99(m, 2H), 2.72-2.55(m, 2H), 2.29(m, 1H), 1.97-1.91(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.46-1.27(m, 4H), 1.21-1.06(m, 9H) ppm.

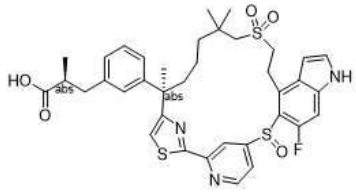
[4281] **실시예 238. 화합물 238. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4282]

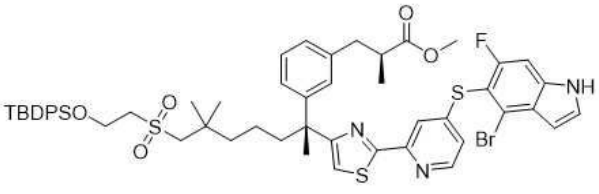
[4283] 메틸 (2R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-8, 0.54 g, 1.12 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-카르보닐)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-2, 0.44 g, 1.12 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(8.7 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 686 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.63분(LC-MS 방법 17). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.96(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.92(dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.12(t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 7.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.69-3.57(m, 2H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.14-3.30(m, 1H), 2.82(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.48(m, 3H), 2.30(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.09-1.97(m, 1H), 1.80-1.68(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.44-1.30(m,1H), 1.14-1.06(m, 1H), 1.02-0.82(m, 8H) ppm.

[4284] **실시예 239. 화합물 239A 및 화합물 239B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-3,12λ6,24λ4-트리티아-19,28,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4285]

[4286] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-일)티아졸-4-일)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

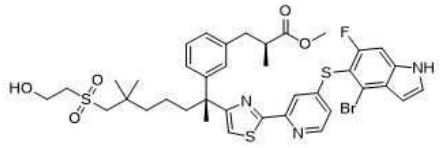


[4287]

[4288] 단계 A: N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르보티오아미드(중간체 76D-1, 297 mg, 0.777 mmol)의 교반된 용액에 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-17, 600 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 100 mL로 급랭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하여 조질 표제 화합물을 황색 고체(810 mg, 0.614 mmol, 79%)로 수득하였다. 이 고체를

추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: MS(ESI): 1054, 1056 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 50%(214 nm). 체류 시간: 3.08분(LC-MS 방법 4).

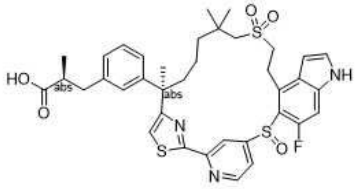
[4289] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-일)티아졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4290]

[4291] 단계 B: 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 조질 단계 A 생성물(810 mg, 0.614 mmol)의 교반된 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(1.23 mL, 테트라하이드로푸란 중 1M, 1.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(480 mg, 0.529 mmol, 86%)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 816, 818 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 81%(214 nm). 체류 시간: 2.12분(LC-MS 방법 4).

[4292] *화합물 239A 및 239B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-3,12λ6,24λ4-트리티아-19,28,30-트리아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



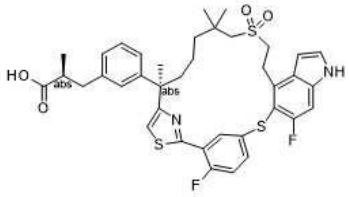
[4293]

[4294] 메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(1R)-1-[5-[5-[(4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]-2-플루오로-페닐]-1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일]-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-헥실]페닐]프로파노에이트(실시예 204의 단계 A 생성물)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(2-(4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-일)티아졸-4-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 480 mg, 0.53 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 B, C, D, E, F, 이어서 실시예 217A 및 217B의 단계 B 및 C)를 사용하여 표제 화합물을 혼합물로 제조하였다. 이 혼합물을 역상 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(7.9 mg,0.011 mmol, 백색 고체)을 **239A**로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(8.8 mg,0.0121 mmol)을 화합물 **239B**로 지정하였다.

[4295] 화합물 239A: LC-MS: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.99분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76(s, 1H), 8.68-8.58(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.13-6.89(m, 5H), 6.47(s, 1H), 3.06-2.92(m, 3H), 2.88-2.83(m, 1H), 2.75-2.68(m, 1H), 1.77-1.61(m, 5H), 1.46(s, 3H), 1.24-1.12(m, 8H), 1.06-0.98(m, 6H) ppm.

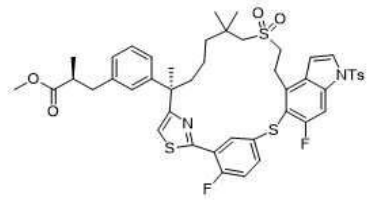
[4296] 화합물 239B: LC-MS: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.07분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76(s, 1H), 8.68-8.58(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.13-6.89(m, 5H), 6.47(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.06-2.97(m, 3H), 2.87-2.86(m, 1H), 2.76-2.73(m, 1H), 1.75-1.64(m, 5H), 1.46(s, 3H), 1.29-1.13(m, 8H), 1.06-0.99(m, 6H) ppm.

[4297] **실시예 240. 화합물 240. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3,12λ6,24-트리티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4298]

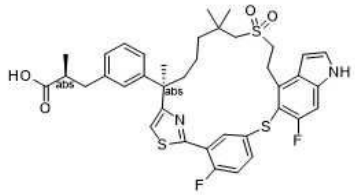
[4299] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-3,12λ6,24-트리티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4300]

[4301] 단계 A: 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르보티오아미드(중간체 76D-1)와 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조티오아미드(중간체 76D, 336 mg, 0.842 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 239A 및 239B의 단계 A 내지 B, 이어서 단계 204에 대해 기재된 단계 B, C, D 및 E)를 사용하여 표제 화합물(240 mg,0.269 mmol)을 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 891 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 85%(214 nm). 체류 시간: 2.59분(LC-MS 방법 34).

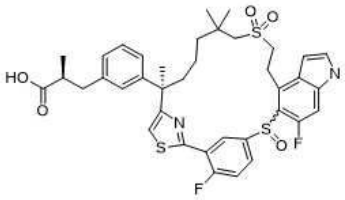
[4302] *화합물 240. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3,12λ6,24-트리티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[4303]

[4304] 단계 B: 테트라하이드로푸란(1.5 mL) 및 메탄올(0.50 mL) 중 단계 A 생성물(40 mg, 0.0449 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.50 mL, 0.50 mmol, 물 중 1 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(18.5 mg, 0.026 mmol, 57 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 2.10분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.04(s, 1H), 7.36-7.29(m, 3H), 7.24-7.13(m, 3H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.92(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.68(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.13-3.02(m, 2H), 2.96-2.87(m, 2H), 2.76(d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.65-2.58(m, 2H), 2.28-2.20(m, 1H), 1.75-1.70(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.38-1.27(m, 3H), 1.19(s, 3H), 1.05(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.01-0.91(m, 4H) ppm.

[4305] **실시예 241. 화합물 241A, 화합물 241B. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-3,12λ6,24λ4-트리티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



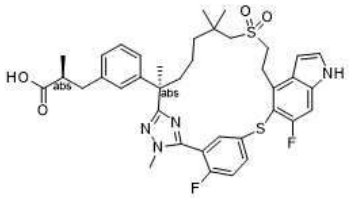
[4306]

[4307] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 E 생성물)와 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-3,12λ6,24-트리티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 240의 단계 A 생성물, 240 mg, 0.269 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 205에 대해 기재된 단계 A, 이어서 실시예 217A 및 217B의 단계 B 및 C, 이 순서대로)를 사용하여 표제 화합물을 2개 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조하였다. 이러한 2개 부분입체이성질체를 역상 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(10.7 mg,0.0145 mmol)을 **241A**로 지정하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(7.5 mg,0.0101 mmol)을 **241B**로 지정하였다.

[4308] 화합물 241A: LC-MS: MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 2.13분(LC-MS 방법 34). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.83(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.46-7.19(m, 4H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.98-6.94(m, 2H), 6.57(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.57-3.46(m, 2H), 3.20-3.04(m, 3H), 2.96-2.85(m, 2H), 2.66-2.54(m, 3H), 1.86-1.72(m, 4H), 1.65-1.41(m, 4H), 1.29(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.

[4309] 화합물 241B: LC-MS: MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm), 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 34). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.91(s, 1H), 7.45-7.34(m, 3H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.18(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.11(m, 2H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.72-3.65(m, 1H), 3.56-3.49(m, 1H), 3.17-3.10(m, 2H), 3.04-2.89(m, 3H), 2.66-2.59(m, 2H), 2.34-2.28(m, 2H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.77-1.60(m, 4H), 1.50-1.38(m, 2H), 1.21(s, 3H), 1.11-1.03(m, 6H) ppm.

[4310] **실시예 242. 화합물 242. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

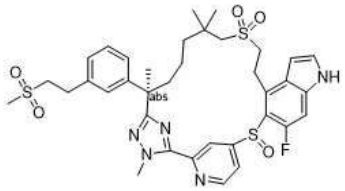


[4311]

[4312] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물, 150 mg, 0.204 mmol)를 실시예 204에 대해 기재된 단계 G에 적용하고 가수분해하여 표제 화합물(113 mg, 0.16 mmol, 77 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.76(m, 1H), 7.71(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.20-7.12(m, 2H), 7.04(s, 1H), 7.02-6.97(m, 2H), 6.58(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.84-3.65(m, 5H), 3.30-3.20(m, 2H), 2.98-2.91(m, 3H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.28-2.21(m, 1H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.58-1.51(m, 1H), 1.43-1.39(m, 2H), 1.20-1.00(m, 10H) ppm.

[4313] **실시예 243. 화합물 243A 및 화합물 243B. (6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-[3-(2-메틸술포닐에틸)페**

닐]-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12,24-트리옥사이드의 부분입체이성질체 1 및 2



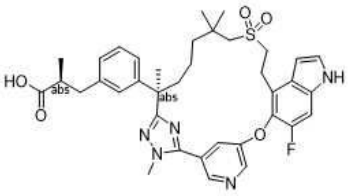
[4314]

[4315] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-(3-(2-(메틸술포닐)에틸)페닐)헵탄하이드라지드(중간체 137-6, 0.5 g, 1.02 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 0.403 g, 1.02 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 이어서 실시예 205에 대해 기재된 단계 A, 및 실시예 217A 및 217B에 대해 기재된 단계 B, 이 순서대로)를 사용하여 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로 제조하였다. 혼합물을 역상 prep-HPLC로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(3.7 mg)을 화합물 243A로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(12 mg)을 화합물 243B로 지정하였다.

[4316] 화합물 243A: LC-MS: MS(ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.90분(LC-MS 방법 4). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 9.35-8.30(m, 3H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.05(m, 5H), 6.65(s, 1H), 4.27(s, 3H), 3.72-3.50(m, 2H), 3.45-3.33(m, 3H), 3.28-3.13(m, 2H), 3.12-3.00(m, 3H), 2.86(s, 3H), 2.20-1.94(m, 2H), 1.74(s, 3H), 1.56-1.42(m, 2H), 1.37-1.21(m, 2H), 1.19-0.87(m, 6H) ppm.

[4317] 화합물 243B: : LC-MS: MS(ESI): 740 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.90분(LC-MS 방법 4). ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.71(m, 1H), 8.04(bs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.27-7.00(m, 5H), 6.44(s, 1H), 4.25(s, 3H), 3.62-3.37(m, 5H), 3.25-3.09(m, 2H), 3.03-2.91(m, 6H), 2.77(s, 1H), 2.46-2.34(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.66-1.59(m, 1H), 1.51-1.37(m, 3H), 1.31-1.21(m, 3H), 1.10(s, 3H) ppm.

[4318] **실시예 244. 화합물 244. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,27,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

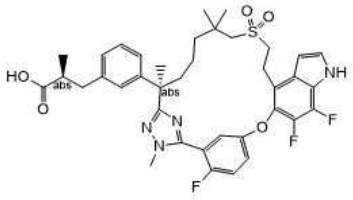


[4319]

[4320] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 2.14 g, 4.42 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-3-카르비미도티오에이트(중간체 150-4, 2.1 g(53% 순도), 2.93 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(237.5 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.81분(LC-MS 방법 27). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.70(d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.62(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.32(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.95(m, 3H), 6.66(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.44-3.39(m, 2H), 3.24-3.13(m, 2H), 2.92-2.86(m, 1H), 2.77(d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.66-2.54(m, 3H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H),

1.64(s, 3H), 1.51-1.41(m, 1H), 1.28-1.18(m, 1H), 1.14-0.86(m, 11H) ppm.

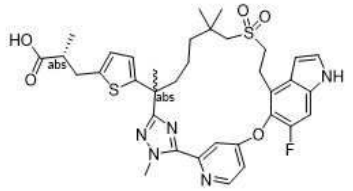
[4321] **실시예 245. 화합물 245. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4322]

[4323] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 0.60 g, 1.24 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 670 mg, 1.23 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(71 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.34(m, 3H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.14(t, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.03-6.96(m, 3H), 6.68(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.39-3.27(m, 2H), 3.24-3.22(m, 1H), 3.20-3.14(m, 1H), 2.98(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94-2.85(m, 1H), 2.81(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.65-2.53(m, 2H), 2.19-2.10(m, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.64-1.51(m, 1H), 1.4-1.28(m, 1H), 1.26-1.15(m, 1H), 1.09-0.96(m, 10H) ppm.

[4324] **실시예 246. 화합물 246A& 화합물 246B. (2R)-3-[5-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]-2-티에닐]-2-메틸-프로판산**



[4325]

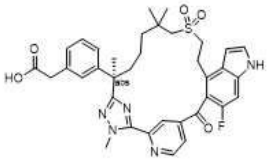
[4326] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2R)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)티오펜-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-27, 550 mg, 1.12 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 133, 683 mg, 1.35 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 D의 2개 부분입체이성질체 혼합물(250 mg)을 키랄 역상 HPLC에 의해 단계 E의 2개 부분입체이성질체 에스테르로 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(87 mg)을 추가로 가수분해하여 **246A**(51 mg, 0.071 mmol)를 수득하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(87 mg)을 추가로 가수분해하여 **246B**(50 mg, 0.071 mmol)를 백색 고체로 수득하였다.

[4327] 화합물 **246A**: LC-MS: MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.58분(LC-MS 방법 30). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 6.70(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33(s, 3H), 3.45-3.40(m, 2H), 3.17-3.02(m, 3H), 2.80-2.74(m, 1H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.49(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.11-2.06(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.38-1.33(m, 1H), 1.19-1.13(m, 1H),

1.13(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.89(m, 8H) ppm.

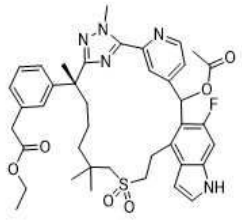
[4328] 화합물 **246B**: LC-MS: MS(ESI): 694 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.58분(LC-MS 방법 30). ^1H NMR(400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 6.70(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.33(s, 3H), 3.45-3.40(m, 2H), 3.17-3.02(m, 3H), 2.80-2.74(m, 1H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.49(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.38-1.32(m, 1H), 1.19-1.13(m, 1H), 1.13(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.85(m, 8H) ppm.

[4329] **실시예 247. 화합물 247. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산**



[4330]

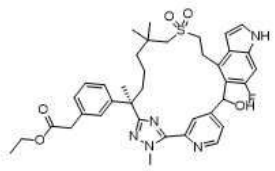
[4331] *에틸 2-[3-[(6R)-24-아세톡시-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트*



[4332]

[4333] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-2, 0.64 g, 1.46 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(2-(이미노(메틸티오)메틸)피리딘-4-일)메틸 아세테이트(중간체 150-5, 1.30 g, 1.83 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 6에 대해 기재된 단계 A, 이어서 실시예 192의 단계 C, 그런 다음 실시예 6에 대해 기재된 단계 B, C, D)를 사용하여 표제 화합물(380 mg)을 황색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 744 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 34 + 58%(214 nm). 체류 시간: 2.00 + 2.03분(LC-MS 방법 4).

[4334] *에틸 2-[3-[(6R)-22-플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트*

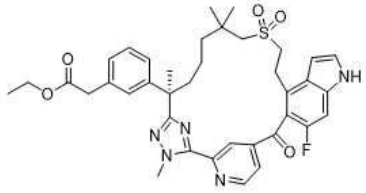


[4335]

[4336] 단계 B: 메탄올(20 mL) 중 단계 A 생성물(381 mg, 0.51 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(142 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 용액을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 아세톤으로 용

리)로 정제하여 표제 화합물(300 mg, 83%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 37 + 53%(214 nm). 체류 시간: 1.95 + 2.00분(LC-MS 방법 4).

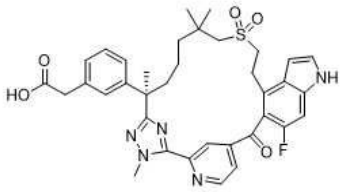
[4337] *에틸 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트*



[4338]

[4339] 단계 C: 단계 B 생성물(300 mg, 0.43 mmol)의 교반된 용액에 디메틸 술폭사이드(6 mL) 및 디클로로메탄(6 mL) 중 1-하이드록시-1,2-벤즈요오독솔-3(1h)-온 1-옥사이드(359 mg, 1.28 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 용액을 포화 나트륨 비카르보네이트(30 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(0.21 g, 70%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 85%(214 nm). 체류 시간: 2.00분(LC-MS 방법 17).

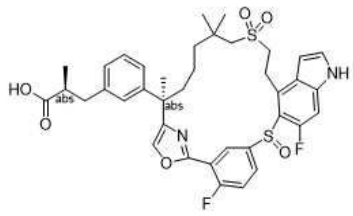
[4340] *2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산*



[4341]

[4342] 단계 D: 테트라하이드로푸란(6 mL) 및 물(2 mL) 중 단계 C 생성물(210 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(63 mg, 1.50 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 용액을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(151 mg, 75%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 672 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2..16분(LC-MS 방법 27). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.96(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.92(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 7.11(s, 1H), 7.07(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.70-3.57(m, 2H), 3.53-3.42(m, 2H), 3.25-3.16(m, 1H), 3.15-3.04(m, 1H), 2.49(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.27(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.11-2.00(m, 1H), 1.79-1.70(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.44-1.31(m, 1H), 1.15-0.96(m, 2H), 0.95-0.91(m, 1H), 0.88(s, 6H)ppm.

[4343] **실시예 248. 화합물 248A& 화합물 248B. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-3-옥사-12λ6,24λ4-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



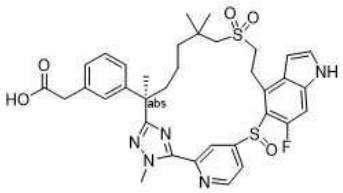
[4344]

[4345] (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H-1)과 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤조산(중간체 133A-3, 1.05 g, 2.72 mmol)을 교환하고, 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140)과 (S)-3-(3-((R)-1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-17, 2.10 g, 2.72 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 192에 대해 기재된 단계 A 내지 C, 이어서 실시예 204에 대해 기재된 단계 B 내지 E, 그런 다음 실시예 205에 대해 기재된 단계 A, 및 실시예 204에 대해 기재된 단계 G 및 H)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 205의 상응하는 단계 A에서 생성된 2개 부분입체이성질체 혼합물을 역상 키랄 prep-HPLC에 의해 실시예 204의 상응하는 단계 G에서 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(28 mg)을 추가로 가수분해하여 화합물 **248A**(22 mg, 86%)를 수득하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(12 mg)을 실시예 204에 대해 기재된 절차(단계 H)에 따라 추가로 가수분해하여 화합물 **248B**(7.8 mg, 64%)를 수득하였다.

[4346] 화합물 **248A**: LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13(brs, 1H), 11.66(s, 1H), 8.59(brs, 1H), 8.22(s, 1H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.18-7.14(m, 2H), 7.03-6.98(m, 2H), 6.50(s, 1H), 3.46-3.43(m, 3H), 3.06(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.97(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.58-2.55(m, 2H), 2.33-2.22(m, 1H), 1.75-1.70(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.44-1.38(m, 3H), 1.23-1.19(m, 1H), 1.18(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.04-0.99(m, 3H) ppm.

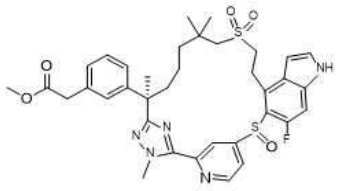
[4347] 화합물 **248B**: LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 8.55(s, 1H),7.82-7.63(m, 2H), 7.45(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.13(m, 4H), 7.06(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.71(m, 1H), 3.53-3.45(m, 2H), 3.13-2.93(m, 4H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.13-1.96(m, 2H), 1.68-1.60(m, 4H), 1.47-1.41(m, 2H), 1.36-1.25(m, 1H), 1.18(s, 3H), 1.12-1.10(m, 6H) ppm.

[4348] **실시예 249. 화합물 249A, 화합물 249B. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4349]

[4350] *메틸 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트의 부분입체이성질체 1 및 2*



[4351]

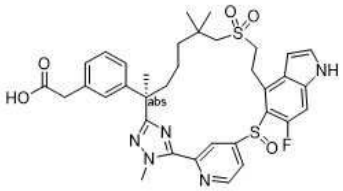
[4352] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 1.19 g, 3.0 mmol)를 교환하고, 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-2, 1.77 g, 2.50 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A, 이어

서 실시예 192에 대한 단계 B, 그런 다음 실시예 204에 대한 단계 B 내지 E, 및 실시예 205에 대한 단계 A, 및 실시예 204에 대한 단계 G, 이 순서대로)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 실시예 205의 상응하는 단계 A에서 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래프에 의해 분리하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(110 mg)을 실시예 204에 대해 기재된 상응하는 단계 G에 적용하여 표제 화합물의 부분입체이성질체 1(60 mg)을 수득하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(34 mg)을 실시예 204에 대해 기재된 상응하는 단계 G에 적용하여 표제 화합물의 부분입체이성질체 2(22 mg)를 수득하였다.

[4353] 표제 화합물의 부분입체이성질체 1: LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 4).

[4354] 부분입체이성질체 2: LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 4).

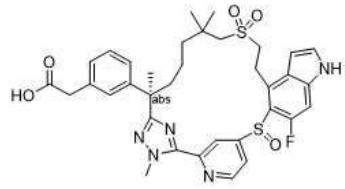
[4355] *2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산의 부분입체이성질체 1*



[4356]

[4357] 단계 B: 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2(실시예 204의 단계 G 생성물)와 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 1(30 mg)을 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 H)를 사용하여 표제 화합물(16 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.71(s, 1H), 9.00-8.70(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.20-7.06(m, 6H), 6.50(s, 1H), 4.25-4.20(m, 3H), 3.53-3.48(m, 2H), 3.16-2.99(m, 4H), 2.82-2.73(m, 1H), 2.44-2.33(m, 1H), 1.72-1.60(m, 5H), 1.47-1.42(m, 4H), 1.27(s, 3H), 1.10(s, 3H) ppm.

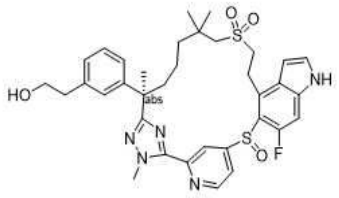
[4358] *2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산의 부분입체이성질체 2*



[4359]

[4360] 단계 C: 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2(실시예 204의 단계 G 생성물)와 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 2(22 mg)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 H)를 사용하여 표제 화합물(8.4 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.52분(LC-MS 방법 27). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6). δ 11.68(s, 1H), 8.99-8.74(m, 2H), 8.20-8.11(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.24-6.97(m, 6H), 6.67-6.50(m, 1H), 4.29-4.14(m, 4H), 3.50(s, 3H), 3.14(d, *J* = 14 Hz, 2H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.44-2.38(m, 1H), 1.72-1.60(m, 5H), 1.30-1.20(m, 3H), 1.23(s, 3H), 1.06-1.00(m, 4H) ppm.

[4361] **실시예 250. 화합물 250. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올의 부분입체이성질체 1**

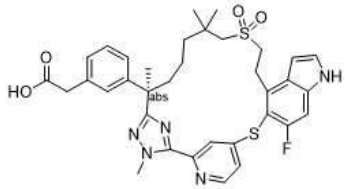


[4362]

[4363] 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 메틸 2-(3-((13R,Z)-4[6]-플루오로-1[1],9,9,13-테트라메틸-3,7,7-트리옥사이도-1[1]H,4[1]H-3,7-디티아-4(5,4)-인돌라-2(2,4)-피리디나-1(5,3)-트리아졸라사이클로트리데카판-13-일)페닐)아세테이트(실시예 249A의 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 1, 249B)(22 mg, 0.032 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(3.5 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 물(3 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 6 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(5 mL), 염수(5 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(14 mg, 64%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 4).

[4364] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71(s, 1H), 8.74(m, 2H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.16-7.00(m, 4H), 6.44(s, 1H), 4.61-4.57(m, 1H), 4.25(s, 3H), 3.57-3.48(m, 4H), 3.20-3.12(m, 2H), 3.02-2.99(m, 1H), 2.67-2.62(m, 2H), 2.40-2.38(m, 1H), 1.71-1.61(m, 4H), 1.51-1.37(m, 4H), 1.27-1.00(s, 6H) ppm.

[4365] **실시예 251. 화합물 251. 2-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산**

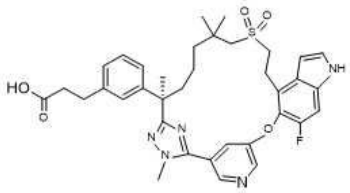


[4366]

[4367] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 1.19 g, 3.0 mmol)를 교환하고, 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-2, 1.77 g, 2.50 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 E 및 H)를 사용하여 표제 화합물(8.7 mg)을 제조하였다. (참고: 실시예 204의 상응하는 단계 D에서 수득한 250 mg 생성물 중 26 mg만 이 유사체에 사용됨). LC-MS: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 12). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.49(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.41(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.09(m, 2H), 6.98(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27(s, 3H), 3.76-3.68(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.20-3.16(m, 2H), 2.60-2.55(m, 2H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.71-1.60(m, 3H), 1.33-1.30(m, 1H), 1.21-1.10(m, 5H), 1.04-1.02(m, 1H), 0.95-0.90(m, 4H) ppm.

[4368] **실시예 252. 화합물 252. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,27,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-**

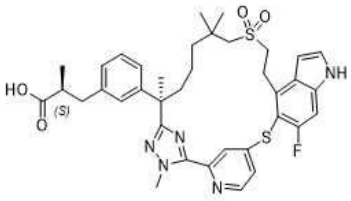
1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산



[4369]

[4370] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 45-20, 1 g, 2 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-3-카르비미도티오에이트(중간체 150-4, 1 g, 2.72 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, 및 단계 F)를 사용하여 표제 화합물(168 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.85분(LC-MS 방법 4). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.70(s, 1H), 8.62(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.01-6.98(m, 2H), 6.66(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.46-3.38(m, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 2.83-2.76(m, 3H), 2.64(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.48(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.07(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.49-1.41(m, 1H), 1.28-1.20(m, 1H), 1.12-1.04(m, 1H), 1.03-0.97(m, 6H), 0.94-0.86(m, 1H) ppm.

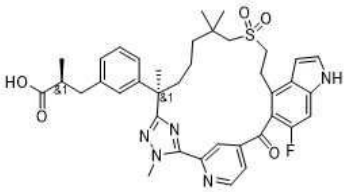
[4371] **실시예 253. 화합물 253. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4372]

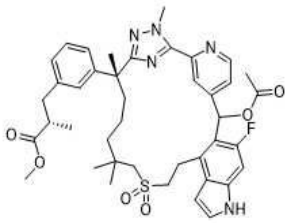
[4373] 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 19.6 g, 49.52 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 및 단계 H)를 사용하여 표제 화합물(27 mg, 백색 고체)을 제조하였다. (참고: 실시예 204의 상응하는 단계 E 생성물 3.6 g 중 100 mg만 사용됨). LC-MS: MS(ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 21). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.72-7.64(m, 1H), 7.42(dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.11(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.92(m, 3H), 6.73(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27(s, 3H), 3.78-3.65(m, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 2.95-2.88(m, 1H), 2.64-2.55(m, 4H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.70-1.64(m, 4H), 1.35-1.28(m, 1H), 1.22-1.16(m, 1H), 1.12-1.02(m, 7H), 0.97-0.90(m, 4H) ppm.

[4374] **실시예 254. 화합물 254. (2S)-2-메틸-3-[3-[rac-(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4375]

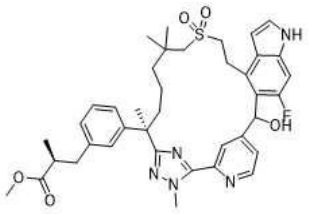
[4376] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-24-아세톡시-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4377]

[4378] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 5.40 g, 11.1 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 (4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)(2-(이미노(메틸티오)메틸)피리딘-4-일)메틸 아세테이트(중간체 150-5, 6.32 g, 14.5 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 6에 대해 기재된 단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(3.3 g)을 황색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 758 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 42 + 48%(214 nm). 체류 시간: 1.35 + 1.37분(LC-MS 방법 35).

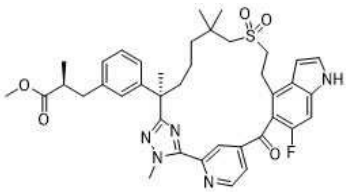
[4379] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4380]

[4381] 단계 B: 메탄올(30 mL) 중 단계 A 생성물(3.30 g, 4.35 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(1.20 g, 8.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(50 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 아세톤으로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.80 g, 90%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 46 + 54%(214 nm). 체류 시간: 1.58 + 1.60분(LC-MS 방법 35).

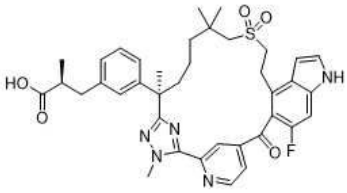
[4382] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4383]

[4384] 단계 C: 단계 B 생성물(2.80 g, 3.91 mmol)의 교반된 용액에 디메틸 술폭사이드(20 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중 1-하이드록시-1,2-벤즈요오독솔-3(1h)-온 1-옥사이드(3.29 g, 11.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(80 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.90 g, 68%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 714 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.04분(LC-MS 방법 4).

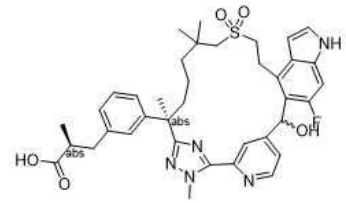
[4385] *화합물 254 (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[4386]

[4387] 단계 D: 테트라하이드로푸란(30 mL) 및 물(30 mL) 중 단계 C 생성물(1.90 g, 2.66 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(558 mg, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(80 mL)로 희석하였다. 용액을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 아세톤으로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.88 g, 98%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.96분(LC-MS 방법 4). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 11.06(s, 1H), 8.96(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.92(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.17(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.15-7.09(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.81-6.78(m, 1H), 4.34(s, 3H), 3.70-3.60(m, 2H), 3.27-3.17(m, 1H), 3.14-3.04(m, 1H), 2.96-2.86(m, 1H), 2.64-2.52(m, 2H), 2.48(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.31(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.79-1.69(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.44-1.32(m, 1H), 1.15-1.02(m, 4H), 1.02- 0.91(m, 2H), 0.91-0.87(m, 6H) ppm.

[4388] **실시예 255. 화합물 255A, 화합물 255B. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4389]

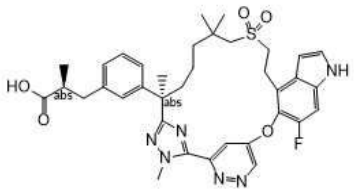
[4390] 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 물(5 mL) 중 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-24-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 254의 단계 B 생성물, 0.080 g, 0.112 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(23 mg, 0.559 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희

석하였다. 용액을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(11 mg, 14%)을 255A로 지정하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(33 mg, 42%)을 255B로 지정하였으며, 둘 다 백색 고체였다.

[4391] 화합물 255A: LC-MS: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 35). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.66(s, 1H), 8.54(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.25-7.16(m, 2H), 7.14(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.05-7.01(m, 2H), 6.53(s, 1H), 6.46(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.27(s, 3H), 3.64-3.50(m, 1H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.24-3.12(m, 2H), 3.10-3.03(m, 1H), 2.99-2.91(m, 2H), 2.68-2.59(m, 2H), 2.20-2.08(m, 1H), 2.01-1.81(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.58-1.46(m, 1H), 1.40-1.30(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.16-0.99(m, 7H) ppm.

[4392] 화합물 255B: LC-MS: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.46분(LC-MS 방법 35). ^1H NMR(500 MHz, CD^3OD) δ 8.66(s, 1H), 8.54(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 2H), 7.14(d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.04-7.02(m, 2H), 6.53(s, 1H), 6.43(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.31(s, 3H), 3.63-3.53(m, 1H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.22-3.16(m, 2H), 3.03(d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.99-2.92(m, 2H), 2.67-2.56(m, 2H), 2.20-2.09(m, 1H), 2.01-1.90(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.53-1.47(m, 1H), 1.38-1.31(m, 1H), 1.24(s, 3H), 1.09-0.98(m, 6H) ppm.

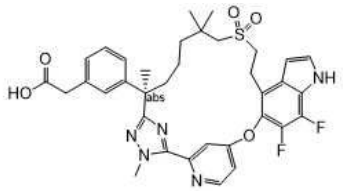
[4393] **실시예 256. 화합물 256. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,27,28,30-헥사자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4394]

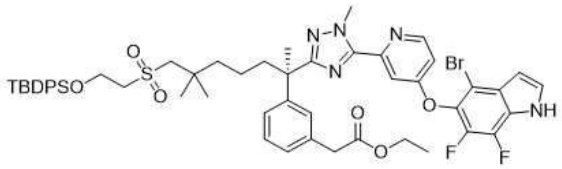
[4395] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 191 mg, 0.393 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르비미도티오에이트(중간체 150-6, 250 mg, 0.393 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 F)를 사용하여 표제 화합물(19 mg, 0.0265 mmol, 64 %)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm). 체류 시간: 1.98분(LC-MS 방법 21). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.30(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.10(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.95(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41(s, 3H), 3.48-3.43(m, 2H), 3.18-3.15(m, 2H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.65-2.49(m, 4H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.80-1.73(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.34-1.28(m, 1H), 1.16-1.11(m, 1H), 1.08-1.05(m, 1H), 1.02(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.90(m, 1H), 0.89(s, 3H) ppm.

[4396] **실시예 257. 화합물 257. 2-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산**



[4397]

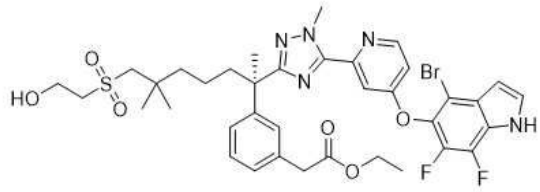
[4398] *에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트*



[4399]

[4400] 단계 A: 피리딘(20 mL) 중 에틸 (R)-2-(3-(7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)아세테이트(중간체 137-2, 1.05 g, 1.48 mmol)의 교반된 용액에 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150, 0.71 g, 1.78 mmol) 및 마그네슘 술페이트(2 g)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 물(60 mL) 및 1N 염산(10 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조질 표제 화합물(1.50 g, 97 %)을 고체로 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: MS(ESI): 1040, 1042 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm). 체류 시간: 1.98분(LC-MS 방법 003).

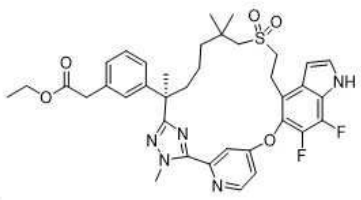
[4401] *에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트*



[4402]

[4403] 단계 B: 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 단계 A 생성물(1.50 g, 1.44 mmol)의 교반된 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(7.2 mL, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 45 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼; 석유 에테르 중 0-65% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(550 mg, 32 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 802, 804 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm). 체류 시간: 1.85분(LC-MS 방법 033).

[4404] *에틸 2-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트*

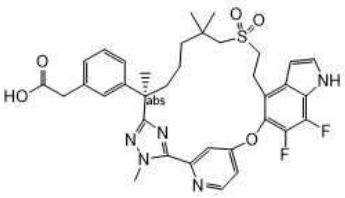


[4405]

[4406] 단계 C: 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-

1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 에틸 (R)-2-(3-(2-(5-(4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)아세테이트(이 실시예의 단계 B 생성물, 0.55 g, 0.68 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(180 mg, 89 %)을 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(254 nm). 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 027).

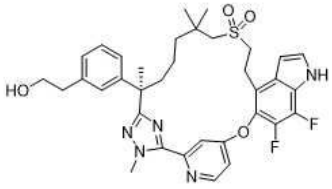
[4407] *화합물 257. 2-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세트산*



[4408]

[4409] 단계 D: 메틸 (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 6의 단계 D 생성물)와 에틸 2-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트(이 실시예의 단계 C 생성물, 78 mg, 0.11 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차(단계 F)를 사용하여 표제 화합물(42 mg, 57 %)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 678 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm). 체류 시간: 1.62분(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.67(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.15(m, 1H), 7.12-7.10(m, 1H), 7.07(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.76(t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.36(s, 3H), 3.49(s, 2H), 3.42-3.35(m, 2H), 3.16-3.07(m, 2H), 2.66(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.57(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10-2.06(m, 1H), 1.84-1.80(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.43-1.37(m, 1H), 1.26-1.20(m, 1H), 1.10-1.05(m, 1H), 1.02(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.94-0.89(m, 1H) ppm.

[4410] **실시예 258. 화합물 258. 2-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄올**

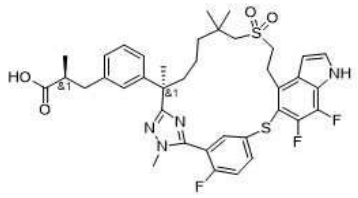


[4411]

[4412] 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 에틸 2-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]아세테이트(실시예 257의 단계 C 생성물)(78 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 리튬 보로하이드라이드(12 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 물(6 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)를 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 55 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 664 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.98분(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.67(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29-7.26(m, 1H), 7.14(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02-6.97(m, 3H), 6.76(t, *J* = 2.4

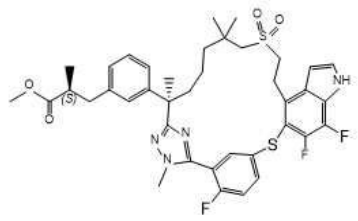
Hz, 1H), 4.36(s, 3H), 3.67(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.42-3.32(m, 2H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.72(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.51(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10-2.05(m, 1H), 1.84-1.79(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.43-1.37(m, 1H), 1.25-1.19(m, 1H), 1.10-1.05(m, 1H), 1.02(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.89(m, 1H) ppm.

[4413] **실시예 259. 화합물 259. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4414]

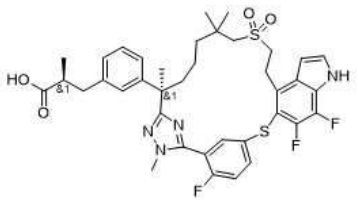
[4415] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판에이트*



[4416]

[4417] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 3.20 g, 8.66 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 150-7, 2.80 g, 5.01 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(2.3 g, 3.32 mmol, 85%)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 m/z $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 2.10분(LC-MS 방법 003).

[4418] *화합물 259. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*

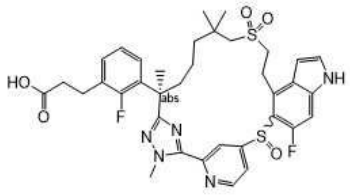


[4419]

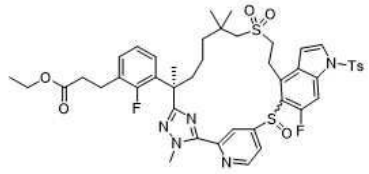
[4420] 단계 B. 메틸 (2R)-3-[3-(22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 1(실시예 6의 단계 E 생성물)과 메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판에이트(이 실시예의 단계 A 생성물, 70 mg, 0.0930 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차(단계 F)를 사용하여 표제 화합물(25 mg, 0.034 mmol, 36 %)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 739

m/z [M+H]$^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.94분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz,CD_3OD) δ: 7.86-7.80(m, 1H), 7.77(dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 7.15(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.99(d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65(t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.80-3.60(m, 5H), 3.28-3.22(m, 1H), 3.02-2.91(m, 3H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.29-2.23(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.65-1.32(m, 3H), 1.31-1.18(m, 1H), 1.17(s, 3H), 1.13(s,3H), 1.09-1.03(m, 4H) ppm.

[4421] **실시예 260. 화합물 260A 및 화합물 260B. 3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**

[4422] 

[4423] *에틸 3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 1 및 2*

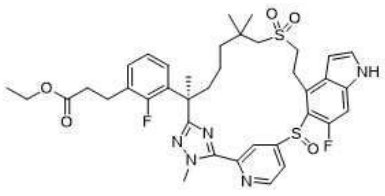
[4424] 

[4425] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 에틸 (R)-3-(2-플루오로-3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 137-10, 0.85 g, 1.69 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 737 mg, 1.86 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 F에서, 티오에테르를 술폭사이드로 산화시켜 2개의 부분입체이성질체를 형성하고 Prep-HPLC로 분리하였다. 첫번째 용리액을 부분입체이성질체 1(20 mg, 0.022 mmol)로 지정하였고 두번째 용리액을 부분입체이성질체 2(18 mg, 0.020 mmol)로 지정하였다.

[4426] 부분입체이성질체 1: LC-MS: MS(ESI): 906 m/z [M+H]$^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.48분(LC-MS 방법 035).

[4427] 부분입체이성질체 2: LC-MS: MS(ESI): 906 m/z [M+H]$^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.49분(LC-MS 방법 035).

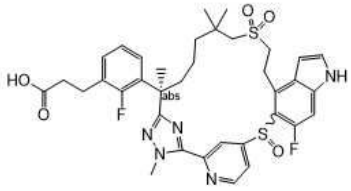
[4428] *에틸 3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트의 부분입체이성질체 1*

[4429] 

[4430] 단계 B: 테트라하이드로푸란(1.0 mL) 중 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 1(20 mg, 0.022 mmol)의 교반된 용

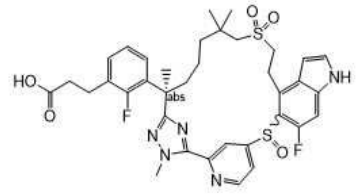
액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(0.50 mL, 0.500 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(4.0 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-75% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10 mg,0.013 mmol, 60 %)을 밝은 황색 오일을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 752 m/z $[M+H]^+$, 순도: 60%(214 nm). 체류 시간: 1.35분(LC-MS 방법 035).

[4431] *화합물 260A. 3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1*

[4432] 

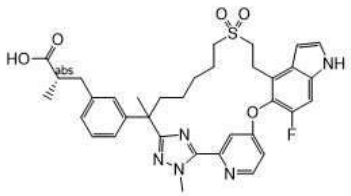
[4433] 단계 C: 테트라하이드로푸란(0.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 단계 B 생성물(10 mg, 0.013 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(20.0 eq, 11 mg, 0.266 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.7 mg, 0.0024 mmol, 18 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.71분(LC-MS 방법 036). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.97-8.68(m, 2H), 7.39(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.10(m, 3H), 6.98-6.91(m, 1H), 6.84-6.79(m, 1H), 6.68-6.56(m, 1H), 4.32(s, 3H), 3.68-3.62(m, 1H), 3.13-3.03(m, 3H), 2.89-2.77(m, 3H), 2.53-2.40(m, 3H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.79(s, 3H), 1.60-1.56(m, 1H), 1.47-1.45(m, 2H), 1.28-0.97(m, 8H) ppm.

[4434] *화합물 260B. 3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2*

[4435] 

[4436] 단계 D: 부분입체이성질체 1과 단계 A 생성물의 부분입체이성질체 2(18, mg, 0.020 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(이 실시예의 단계 B 및 단계 C)에 따라 표제 화합물(4.0 mg, 0.0055 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 m/z $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm). 체류 시간: 1.83분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.87-8.72(m, 2H), 7.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.05(m, 3H), 6.98(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.69-6.65(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.74-3.59(m, 2H), 3.16-3.10(m, 2H), 2.90(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.54(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.09-2.03(m, 2H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.77(s, 3H), 1.53-1.00(m, 12H) ppm.

[4437] **실시예 261. 화합물 261A 및 화합물 261B. (2S)-3-[3-(22-플루오로-3,6-디메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



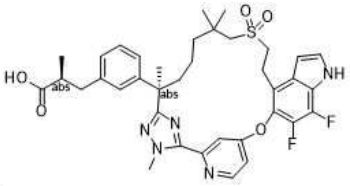
[4438]

[4439] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2-메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-28, 1.00 g, 2.19 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 1.00 g, 2.63 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 F)에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 제조하였다. 상응하는 단계 E의 키랄 분리 조건은 다음과 같았다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IC 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃. 이동상: 이산화탄소/이소프로판올 [첨가물: 메탄올(7M) 중 0.5% 암모니아] = 60/40. 유속: 100 g/분. 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 2.9분; 샘플 용액: 70 ml 메탄올에 300 mg 용해. 주입 부피: 1 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(125 mg, 0.185 mmol)을 추가로 가수분해하여 261A(99 mg, 0.15 mmol)를 백색 고체로 수득하였고; 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(140 mg, 0.208 mmol)을 추가로 가수분해하여 261B(96 mg, 0.15 mmol)를 백색 고체로 수득하였다.

[4440] 261A: LC-MS: MS(ESI): 660 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.65(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 7.20(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.08(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.94-6.90(m, 2H), 6.61(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.33(s, 3H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.20-3.16(m, 1H), 2.86-2.81(m, 2H), 2.73-2.70(m, 1H), 2.55-2.49(m, 2H), 2.18(t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.88-1.84(m, 1H), 1.75-1.71(m, 1H), 1.62-1.52(m, 4H), 1.45-1.40(m, 2H), 1.31-1.26(m, 1H), 1.23-1.19(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72-0.65(m, 1H) ppm.

[4441] 261B: LC-MS: MS(ESI): 660 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.84분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.65(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.39-7.37(m, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.21(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.07(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.94-6.90(m, 2H), 6.62(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.33(s, 3H), 3.43-3.36(m, 2H), 3.23-3.19(m, 1H), 2.86-2.81(m, 2H), 2.73-2.69(m, 1H), 2.55-2.49(m, 2H), 2.20-2.15(m, 1H), 1.87-1.84(m, 1H), 1.75-1.71(m, 1H), 1.60-1.55(m, 4H), 1.46-1.39(m, 2H), 1.30-1.26(m, 1H), 1.23-1.19(m, 1H), 1.00(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.71-0.65(m, 1H) ppm.

[4442] **실시예 262. 화합물 262. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

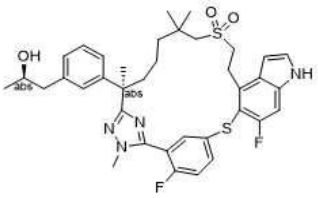


[4443]

[4444] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 9.98 g, 20.6 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150, 8.20 g, 20.6 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(2.57 g, 3.64 mmol, 82 %)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 706 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 9.72분(LC-MS 방법 037). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H),

7.67(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.12(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.97-6.93(m, 2H), 6.75(t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35(s, 3H), 3.42-3.34(m, 2H), 3.19-3.05(m, 2H), 2.93-2.86(m, 1H), 2.68-2.54(m, 4H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.25-1.17(m, 1H), 1.10-1.00(m, 7H), 0.97-0.88(m, 4H) ppm.

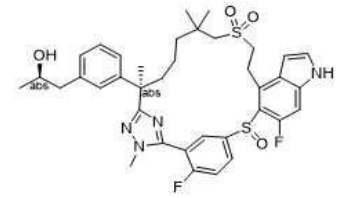
[4445] **실시예 263. 화합물 263. (2R)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-2-올**



[4446]

[4447] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-1-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-2-일 아세테이트(중간체 137-11, 540 mg, 1.11 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 단계 G)에 따라 표제 화합물(37 mg, 0.0534 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 693 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.78(m, 1H), 7.73-7.70(m, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 7.05(s, 1H), 7.01-6.99(m, 2H), 6.59(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.90-3.85(m, 1H), 3.78-3.67(m, 5H), 2.98-2.91(m, 2H), 2.75-2.70(m, 1H), 2.60-2.55(m, 1H), 2.29-2.23(m, 1H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.54-1.51(m, 1H), 1.43-1.39(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.08(d, J = 6 Hz, 3H), 0.90-0.86(m, 3H).

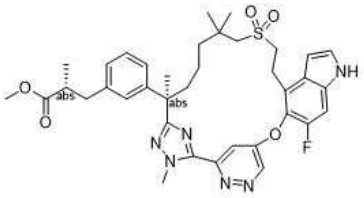
[4448] **실시예 264. 화합물 264. (2R)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-2-올의 부분입체이성질체 2**



[4449]

[4450] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-1-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-2-일 아세테이트(중간체 137-11, 540 mg, 1.11 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 단계 G)에 따라 표제 화합물(17 mg, 0.024 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 709 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.81분(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.37(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.17(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05-6.99(m, 3H), 6.67(s, 1H), 4.08-3.78(m, 5H), 3.59(m, 1H), 3.51-3.38(m, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.12-3.00(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.39(t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.37-1.06(m, 13H) ppm.

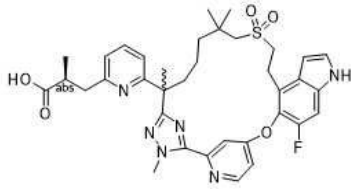
[4451] **실시예 265. 화합물 265. 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,27,28,30-헥사자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트**



[4452]

[4453] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 191 mg, 0.393 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리다진-3-카르비미도티오에이트(중간체 150-6, 250 mg, 0.393 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)를 사용하여 표제 화합물(1,3 mg, 백색 고체)을 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 703 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(214 nm), 98%(254 nm). 체류 시간: 1.83분(LC-MS 방법 36). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.30(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.29(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.74(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41(s, 3H), 3.49-3.42(m, 5H), 3.18-3.15(m, 2H), 2.81-2.77(m, 1H), 2.66-2.61(m, 3H), 2.53-2.49(m, 1H), 2.04-2.01(m, 1H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.65-1.58(m, 4H), 1.34-1.28(m, 1H), 1.16-1.11(m, 1H), 1.05(d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.96(s, 3H), 0.92-0.88(m, 4H) ppm.

[4454] **실시예 266. 화합물 266A 및 화합물 266B. (2S)-3-[6-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



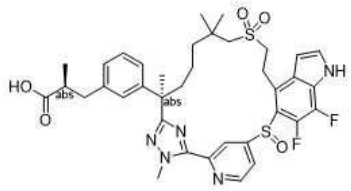
[4455]

[4456] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 107-2, 798 mg, 1.57 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 500 mg, 1.31 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D, F 및 E, 이 순서대로)에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 F에서 수득한 산의 부분입체이성질체 혼합물(275 mg, 0.399 mmol)을 다음 키랄 SFC 분리 조건에 적용하였다: 기기: SFC-80(Thar, Waters); 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/ 메탄올(첨가물: 메탄올(7M) 중 0.2% 암모니아) = 65/35; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.5분; 샘플 용액: 메탄올 40 mL에 380 mg 용해; 주입 부피: 0.75 mL. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액을 **266A**(90 mg, 0.130 mmol)로 지정하고; 부분입체이성질체 1인 두번째 용리액을 **266B**(99 mg, 0.143 mmol)로 지정한다.

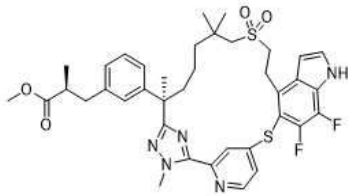
[4457] **화합물 266A:** LC-MS: MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(214 nm), 98%(254 nm). 체류 시간: 1.71분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03(bs, 1H), 11.43(s, 1H), 8.69(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.41(m, 2H), 7.39(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32(dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65-6.56(m, 2H), 4.31(s, 3H), 3.34-3.21(m, 3H), 3.06-3.00(m, 2H), 2.89-2.84(m, 1H), 2.76-2.71(m, 1H), 2.66-2.60(m, 2H), 1.97-1.93(m, 1H), 1.83-1.78(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.36-1.32(m, 1H), 1.17-1.11(m, 2H), 1.04-1.03(m, 3H), 0.96-0.89(m, 4H), 0.85(s, 3H) ppm.

[4458] **화합물 266B:** LC-MS: MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.69분(LC-MS 방법 003). ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02(s, 1H), 11.43(s, 1H), 8.69(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48-7.46(m, 2H), 7.39(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32(dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63-6.0(m, 2H), 4.31(s, 3H), 3.34-3.21(m, 3H), 3.07-3.00(m, 2H), 2.91-2.87(m, 1H), 2.76-2.71(m, 1H), 2.65(s, 2H), 1.99-1.95(m, 1H), 1.84-1.78(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.40-1.35(m, 1H), 1.17-1.11(m, 2H), 1.04(d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.96-0.89(m, 4H), 0.85(s, 3H) ppm.

[4459] **실시예 267. 화합물 267. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

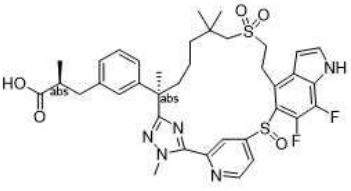
[4460] 

[4461] *메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[4462] 

[4463] 단계 A: 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 4.1 g, 9.9 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(1.7 g)을 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(254 nm), 체류 시간: 2.11분(LC-MS 방법 022).

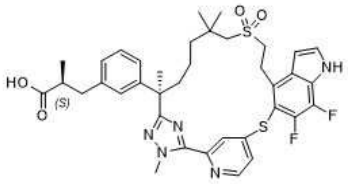
[4464] *화합물 267. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*

[4465] 

[4466] 단계 B: 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 E 생성물)와 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(이 실시예의 단계 A 생성물, 500 mg, 0.68 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 F 및 H)에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 티오에테르를 술폭사이드로 산화시켜 상응

하는 F에서 형성된 2개 부분입체이성질체 혼합물(350 mg)을 다음 SFC 조건에 의해 분리하였다: 기기: SFC-80(Waters); 컬럼: OD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올[첨가물: 메탄올(7M) 중 0.2% 암모니아] = 65/35; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.1분; 샘플 용액: 메탄올 20 mL에 350 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 원치않은 부분입체이성질체인 첫번째 용리액을 제거하였다. 두번째 용리액을 실시예 204의 단계 H에 기재된 바와 같이 추가로 가수분해하여 화합물 **267**(202 mg)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(254 nm), 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 9.01-8.80(m, 1H), 8.80-8.60(m, 1H), 7.45(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.30-6.60(m, 6H), 4.31(s, 3H), 3.65-3.59(m, 1H), 3.52-3.38(m, 1H), 3.19-2.74(m, 5H), 2.66-2.54(m, 2H), 2.51 -2.34(m, 1H), 1.81-1.68(m, 4H), 1.59-1.37(m, 3H), 1.34-1.05(m, 10H) ppm.

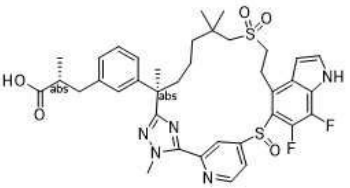
[4467] **실시예 268. 화합물 268. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4468]

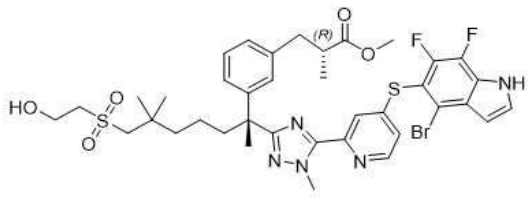
[4469] 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 267의 단계 A 생성물, 1.2 g, 1.63 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(4.89 mL, 물 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(345.7 mg, 29%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.53(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.70(brs, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.11(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.91(m, 3H), 6.78(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 3.73-3.63(m, 2H), 3.21-3.13(m, 2H), 2.92-2.86(m, 1H), 2.74-2.56(m, 4H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.72-1.64(m, 4H), 1.36-1.17(m, 3H), 1.13(s, 3H), 1.06-1.04(m, 3H), 0.95(s, 3H), 0.90-0.86(m, 1H) ppm.

[4470] **실시예 269. 화합물 269. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2**



[4471]

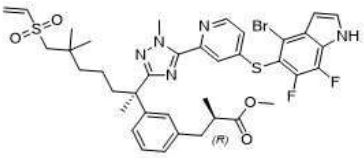
[4472] *메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4473]

[4474] 단계 A: 디클로로에탄(100 mL) 중 메틸 (2R)-3-[3-[(1R)-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-1-(메틸아미노카르바모일)헥실]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(중간체 137, 12.28 g, 25.3 mmol)의 교반된 용액에 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 10.50 g, 25.3 mmol), 피리딘(10 mL, 127 mmol) 및 마그네슘 술페이트(30.51 g, 253 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 300 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(300 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0~70%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10.50 g, 50 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 832, 834 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 1.75분(LC-MS 방법 040).

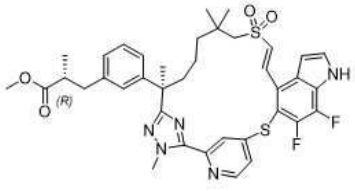
[4475] *메틸 (R)-3-(3-((R)-2-(5-(4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4476]

[4477] 단계 B: 디클로로메탄(100 mL) 중 단계 A의 생성물(10.50 g, 12.6 mmol)의 교반된 용액에 메탄술포닐 클로라이드(1.1 mL, 13.9 mmol) 및 트리에틸아민(5.3 mL, 37.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 300 mL로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(9.50 g, 93 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 814, 816 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.98분(LC-MS 방법 045).

[4478] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

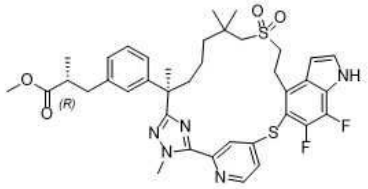


[4479]

[4480] 단계 C: 톨루엔(500 mL) 중 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(1192 mg, 2.33 mmol) 및 트리에틸아민(16 mL, 117 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔(50 mL) 중 단계 B의 생성물(9.50 g, 11.7 mmol)의 용액을 120℃에서 아르곤 하에 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 120℃에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(120 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(4.80 g, 56 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 84%(214 nm), 체류 시간: 2,27분(LC-MS 방법 045).

[4481] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]*

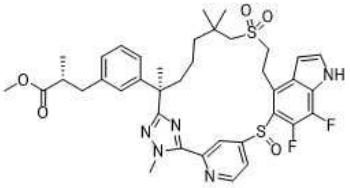
-2-메틸-프로파노에이트



[4482]

[4483] 단계 D: 톨루엔(100 mL) 중 단계 C의 생성물(4.80 g, 6.54 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔 술포닐 하이드라지드(12.18 g, 65.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 300 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.90 g, 81 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm), 체류 시간: 2.10분(LC-MS 방법 045).

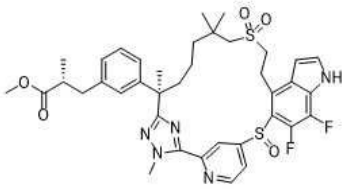
[4484] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4485]

[4486] 단계 E: 아세토니트릴(30 mL) 중 단계 D의 생성물(3.90 g, 5.30 mmol)의 교반된 용액에 (1S,2S)-1,2-디페닐에탄-1,2-디올(5.68 g, 26.5 mmol), 티타늄(iv) 이소프로폭사이드(4.7 mL, 15.9 mmol) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드(2.2 mL, 15.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 150 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.30 g, 83 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 79%(214 nm), 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 045).

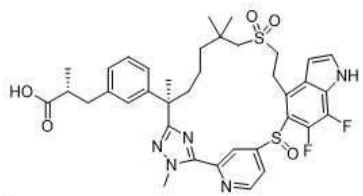
[4487] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2*



[4488]

[4489] 단계 F: 단계 E의 생성물의 부분입체이성질체 혼합물(3.30 g, 4.39 mmol)을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IH 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올[0.2% 암모니아(메탄올 중 7M)] = 60/40; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.58분; 샘플 용액: 350 ml 메탄올에 2700 mg 용해; 주입 부피: 4.5 ml. 표제 화합물의 주요 이성질체(2.10 g, 64 %)를 백색 고체로 수득하였다.

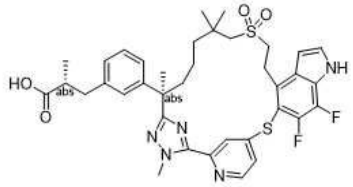
[4490] *(2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*



[4491]

[4492] 단계 G: 테트라하이드로푸란(30 mL) 및 물(15 mL) 중 단계 F의 생성물(2.10 g, 2.79 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(586 mg, 14.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 100 mL로 희석하고, 염산 용액을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 동결건조시켜 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산(1.52 g, 74 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.93-8.10(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.12-6.63(m, 6H), 4.31(s, 3H), 3.62-3.48(m, 2H), 3.09-2.91(m, 4H), 2.60-2.45(m, 3H), 1.74(s, 4H), 1.53-0.89(m, 14H) ppm.

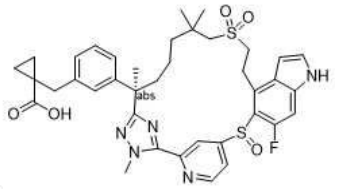
[4493] **실시예 270. 화합물 270. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4494]

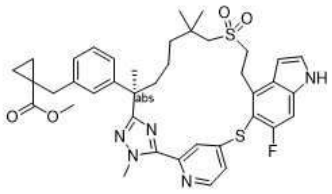
[4495] 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 269의 단계 A 생성물, 1.3 g, 1.76 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(5.3 mL,물 중 1M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 1M 염산을 사용하여 pH~ 4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(384.8 mg, 30%)을 백색 고체로 수득하였다. . LC-MS: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.53(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70(brs, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.10(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.90(m, 3H), 6.78(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 3.72-3.62(m, 2H), 3.22-3.14(m, 2H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.74-2.56(m, 4H), 2.08-1.99(m, 1H), 1.74-1.64(m, 4H), 1.37-1.17(m, 3H), 1.13(s, 3H), 1.06(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95(s, 3H), 0.90-0.86(m, 1H) ppm.

[4496] **실시예 271. 화합물 271. 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4497]

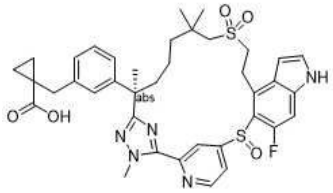
[4498] *메틸 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트*



[4499]

[4500] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 310 mg, 0.624 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 247 mg, 0.624 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(139 mg, 0.190 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 730 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 89%(254 nm). 체류 시간: 2.09분(LC-MS 방법 003).

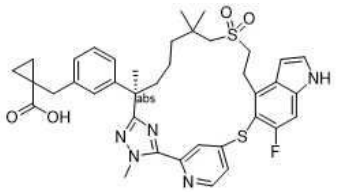
[4501] *화합물 271. 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산*



[4502]

[4503] 단계 B: 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 메틸 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트(이 실시예의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.137 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 E 내지 H)에 따라 표제 화합물을 수득하였다. 단계 G의 2개 부분입체이성질체 혼합물(68 mg)을 다음 조건 하에 키랄 SFC 정제에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올 [첨가물: 메탄올(7M) 중 0.5% 암모니아] = 60/40; 유속: 110 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 10.0분; 샘플 용액: 15 ml 메탄올에 65 mg 용해; 주입 부피: 3.0 mL. 원치않은 부분입체이성질체인 첫번째 용리액을 제거하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(35 mg)을 실시예 204의 단계 H에 기재된 조건에 따라 추가로 가수분해하여 271(12.3 mg, 0.0168 mmol, 백색 고체)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.34분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.65(m, 2H), 7.52-7.50(m, 1H), 749-7.42(m, 1H), 7.21-6.98(m, 5H), 6.46-6.40(m, 1H), 4.25(s, 3H), 3.05-2.98(m, 1H), 2.82-2.77(m, 3H), 2.02-1.97(m, 1H), 1.69-1.59(m, 4H), 1.44-1.37(m, 4H), 1.27-1.23(m, 5H), 1.12-1.00(m, 6H), 0.88-0.80(m, 1H), 0.75-0.68(m, 2H) ppm.

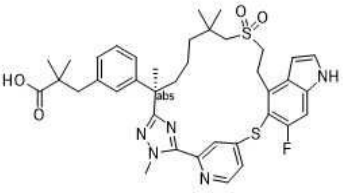
[4504] **실시예 272. 화합물 272. 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4505]

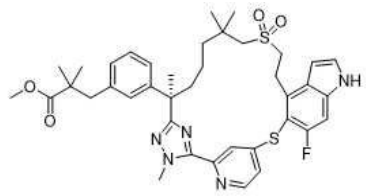
[4506] 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트(실시예 271의 단계 A 생성물, 40 mg, 0.0548 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(11 mg, 0.274 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 20 mL로 희석하고, 1 N 염산을 사용하여 pH~6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 *Prep*-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 30:1로 용리)로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 0.0145 mmol)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.36분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.52(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70(brs, 1H), 7.45-7.44(m, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.02(m, 2H), 6.95(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.29(s, 3H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 2.96-2.83(m, 2H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.04-1.97(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.35-1.30(m, 6H), 1.17-1.12(m, 5H), 0.96-0.89(m, 5H) ppm.

[4507] **실시예 273. 화합물 273. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



[4508]

[4509] *메틸 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로파노에이트*

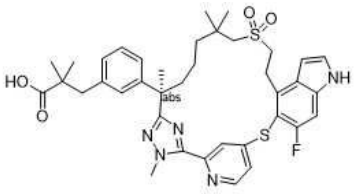


[4510]

[4511] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 900 mg, 1.80 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 715 mg, 1.80 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(240 mg, 0.328 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.13분(LC-MS 방법 003).

[4512] *화합물 273. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타*

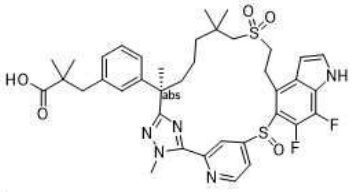
자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산



[4513]

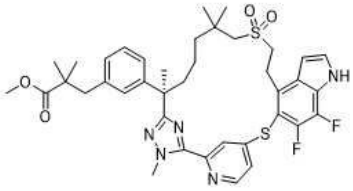
[4514] 단계 B: 테트라하이드로푸란(1 mL) 및 메탄올(0.3 mL) 중 단계 A 생성물(40 mg, 0.0546 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.30 mL, 0.300 mmol)(물 중 1 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(33 mg, 0.0464 mmol, 85 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.99분(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.43(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.09(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.93(m, 3H), 6.73(s, 1H), 4.27(s, 3H), 3.78-3.67(m, 2H), 3.20-3.18(m, 2H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.01-1.95(m, 1H), 1.65-1.60(m, 4H), 1.35-1.26(m, 1H), 1.22-1.16(m, 1H), 1.10(s, 3H), 1.06-1.04(m, 7H), 0.94-0.88(m, 4H) ppm.

[4515] **실시예 274. 화합물 274. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



[4516]

[4517] *메틸 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로파노에이트*

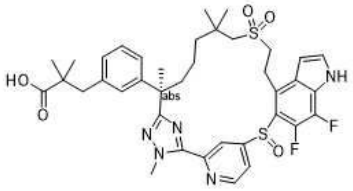


[4518]

[4519] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 600 mg, 1.20 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 498 mg, 1.20 mmol)를 교환하여, 실시예 205에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(120 mg, 0.160 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.16분(LC-MS 방법 003).

[4520] *화합물 274. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-*

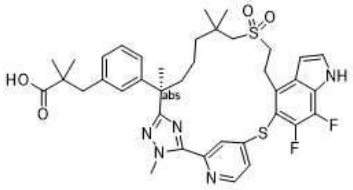
노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산



[4521]

[4522] 단계 B: 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 E 생성물)와 메틸 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로파노에이트(이 실시예의 단계 A 생성물(80 mg, 0.107 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 F 및 H)에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 티오에테르를 술폭사이드를 산화시켜 상응하는 단계 F에서 생성된 2개 부분입체이성질 혼합물을 다음 조건 하에 SFC 키랄 정제에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올 [첨가물: 메탄올(7M) 중 0.5% 암모니아] = 60/40; 유속: 110 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 10.0분; 샘플 용액: 15 ml 메탄올에 50 mg 용해; 주입 부피: 2.0 mL. 원치않은 부분입체이성질체인 첫번째 용리액을 제거하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(35 mg)을 실시예 204의 단계 H에 기재된 조건에 따라 추가로 가수분해하여 274(31 mg, 0.041 mmol, 백색 고체)를 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 752 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.95분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41(s, 1H), 8.78-8.73(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.09-6.92(m, 5H), 6.51(s, 1H), 4.24(s, 3H), 3.14-3.00(m, 4H), 2.73-2.67(m, 2H), 1.72-1.63(m, 5H), 1.47-1.37(m, 4H), 1.28-1.22(m, 3H), 1.10-0.91(m, 11H) ppm.

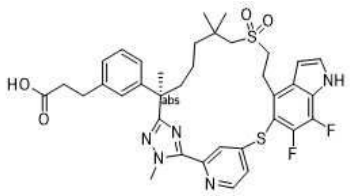
[4523] **실시예 275. 화합물 275. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



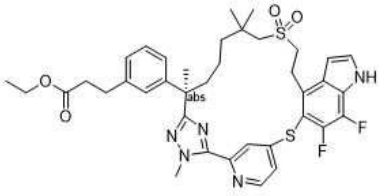
[4524]

[4525] 테트라하이드로푸란(1 mL) 및 메탄올(0.3 mL) 중 메틸 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로파노에이트(실시예 274의 단계 A 생성물, 40 mg, 0.0533 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.27 mL, 0.27 mmol)(물 중 1 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(30 mg, 0.0408 mmol, 76 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.99분(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.53(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.08(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.92(m, 3H), 6.78(s, 1H), 4.27(s, 3H), 3.72-3.63(m, 2H), 3.18-3.17(m, 2H), 2.79-2.63(m, 4H), 2.05-1.99(m, 1H), 1.70-1.64(m, 4H), 1.37-1.15(m, 4H), 1.12(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.95(s, 3H) ppm.

[4526] **실시예 276. 화합물 276. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**

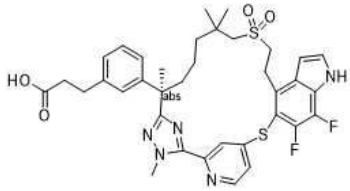
[4527] 

[4528] *에틸 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*

[4529] 

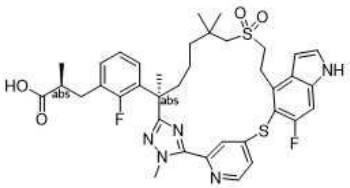
[4530] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 에틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로파노에이트(중간체 58-8, 679 mg, 1.40 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 580 mg, 1.40 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(90 mg, 0.122 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(254 nm). 체류 시간: 2.12분(LC-MS 방법 003).

[4531] *화합물 276. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*

[4532] 

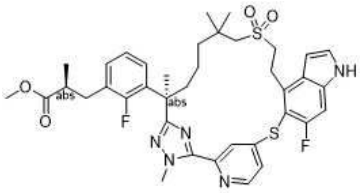
[4533] 테트라하이드로푸란(10 mL) 및 물(5 mL) 중 단계 A 생성물(90 mg, 0.122 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(26 mg, 0.611 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 20 mL로 희석하고, 1 N 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 *Prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(23 mg, 0.0326 mmol, 27 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.56(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.50-7.46(m, 2H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.03(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 4.30(s, 3H), 3.72-3.68(m, 2H), 3.22-3.19(m, 2H), 2.87-2.82(m, 2H), 2.80-2.66(m, 2H), 2.55(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11-2.04(m, 1H), 1.74-1.67(m, 4H), 1.37-1.19(m, 4H), 1.16(s, 3H), 0.97(s, 3H) ppm.

[4534] **실시예 277. 화합물 277. (2S)-3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4535]

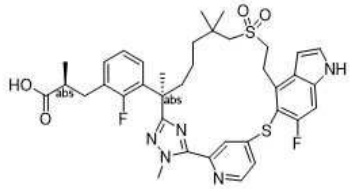
[4536] *메틸 (2S)-3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4537]

[4538] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (S)-3-(2-플루오로-3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-14, 900 mg, 1.79 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 900 mg, 1.79 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(180 mg, 0.245 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 77%(254 nm). 체류 시간: 1.39분(LC-MS 방법 41)

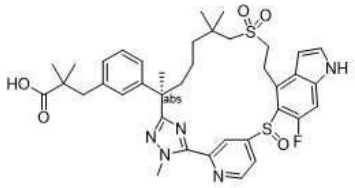
[4539] *화합물 277. (2S)-3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[4540]

[4541] 단계 B: 테트라하이드로푸란(1.6 mL), 메탄올(1.6 mL) 및 물(1.6 mL) 중 단계 A 생성물(59 mg, 0.0798 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(67 mg, 1.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *Prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 0.0348 mmol, 44 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 722 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 1.29분(LC-MS 방법 41). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.50(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.42(dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.93(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.70(m, 2H), 4.26(s, 3H), 3.73-3.68(m, 2H), 3.23-3.10(m, 2H), 2.96-2.91(m, 1H), 2.68-2.50(m, 4H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.36-1.29(m, 1H), 1.16-1.07(m, 1H), 1.07-0.94(m, 1H), 1.06(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.94-0.88(m, 1H) ppm.

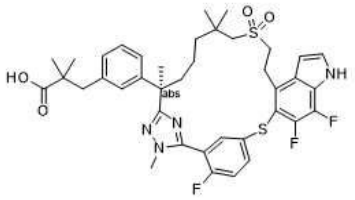
[4542] **실시예 278. 화합물 278. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



[4543]

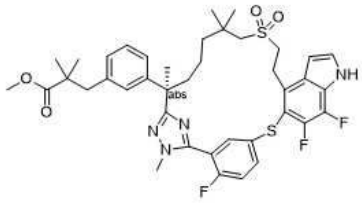
[4544] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 메틸 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로파노에이트(실시예 278273의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.137 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 E, F, G 및 H)에 따라 표제 화합물(46 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 734 m/z [M+H]+, 순도: 97%(214 nm). 체류 시간: 2.06분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11(s, 1H), 11.71(s, 1H), 8.80-8.70(m, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.48-7.32(m, 1H), 7.25-6.85(m, 6H), 6.52-6.40(m, 1H), 4.28-4.15(m, 3H), 3.61-3.42(m, 2H), 3.21-2.97(m, 3H), 2.81-2.67(m, 3H), 1.72-1.60(m, 4H), 1.49-1.36(m, 3H), 1.29-0.93(m, 14H) ppm.

[4545] **실시예 279. 화합물 279. 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4546]

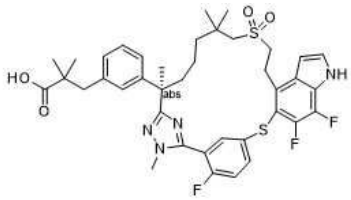
[4547] *메틸 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4548]

[4549] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 2.00 g, 4.64 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 150-7, 2.59 g, 4.64 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(590 mg, 0.769 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 004).

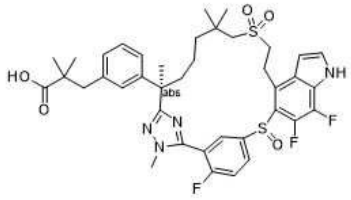
[4550] *화합물 279. 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[4551]

[4552] 단계 B: 테트라하이드로푸란(3 mL), 메탄올(1 mL) 및 물(1 mL) 중 단계 A 생성물(60 mg, 0.0782 mmol)의 교반된 현탁액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(6.6 mg, 0.156 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(31 mg, 0.0406 mmol, 51 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.79(m, 1H), 7.76(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 2H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.94(m, 3H), 6.65(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.65(m, 5H), 3.28-3.22(m, 1H), 3.02-2.93(m, 2H), 2.79(s, 2H), 2.29-2.22(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.60-1.35(m, 3H), 1.17-1.06(m, 14H) ppm.

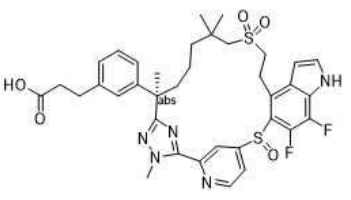
[4553] **실시예 280. 화합물 280. 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4554]

[4555] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 메틸 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(실시예 279의 단계 A 생성물, 200 mg, 0.261 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 F 및 H)에 따라 표제 화합물(53 mg,0.0683 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 1.99분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-7.95(m, 2H), 7.60(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.11(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.02(m, 2H), 6.95(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 4.00-3.80(m, 4H), 3.68-3.62(m, 1H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.11-2.98(m, 2H), 2.77(s, 2H), 2.29-2.21(m, 1H), 1.96-1.86(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.51-1.27(m, 4H), 1.18(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.06(s, 7H) ppm.

[4556] **실시예 281. 화합물 281. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**

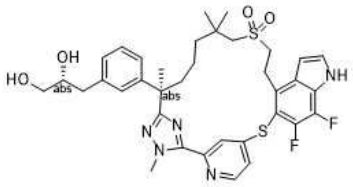


[4557]

[4558] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트

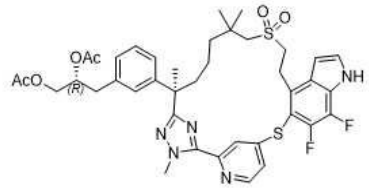
라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 에틸 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(실시예 276의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.136 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 F 및 H)에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 티오에테르를 술폭사이드로 산화시켜 상응하는 단계 F에서 수득한 2개 부분입체이성질체 혼합물(170 mg)을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-80(Waters); 컬럼: IH 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올 [첨가물: 메탄올(7M) 중 0.2% 암모니아] = 60/40; 유속: 80 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.4분; 샘플 용액: 메탄올 20 mL에 170 mg 용해; 주입 부피: 1.5 mL. 원치않은 부분입체이성질체인 첫번째 용리액을 제거하였다. 두번째 용리액(90 mg, 0.120 mmol, 53 %)을 실시예 204의 단계 H에 기재된 조건에 따라 추가로 가수분해하여 280(51 mg, 0.0699 mmol, 58 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm). 체류 시간: 1.27분(LC-MS 방법 027). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.65(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.12-6.93(m, 5H), 6.53-6.52(m, 1H), 4.24-4.15(m, 4H), 3.14-3.10(m, 1H), 3.02-2.99(m, 1H), 2.80-2.70(s, 3H), 1.65-1.60(m, 5H), 1.49-1.39(m, 4H), 1.35-1.23(m, 6H), 1.19-1.09(m, 4H) ppm.

[4559] **실시예 282. 화합물 282. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**



[4560]

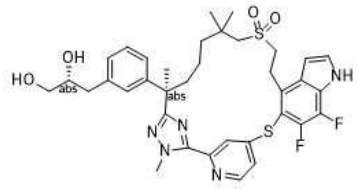
[4561] *[(2R)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트*



[4562]

[4563] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(중간체 137-16, 1.50 g, 2.76 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 1.50 g, 3.62 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(435 mg, 0.548 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(214 nm). 체류 시간: 2.04분(LC-MS 방법 004).

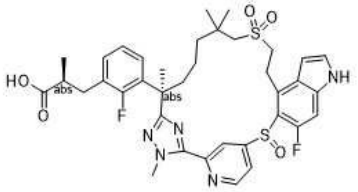
[4564] *화합물 282. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올*



[4565]

[4566] 단계 B: 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 메탄올(5 mL) 중 단계 A 생성물(40 mg, 0.0504 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(21 mg, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 물(15 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(3.0 mg, 0.00423 mmol, 8 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.96분(LC-MS 방법 043). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.52(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69(brs, 1H), 7.44(d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.93(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.76(m, 1H), 4.28(s, 3H), 3.72-3.67(m, 3H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.19-3.15(m, 2H), 2.78-2.54(m, 4H), 2.07-2.02(m, 1H), 1.74-1.68(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.33-1.30(m, 2H), 1.26-1.21(m, 2H), 1.14(s, 3H), 0.94(s, 3H) ppm.

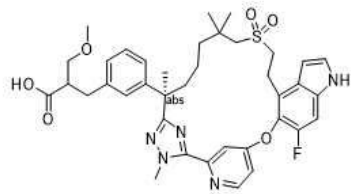
[4567] **실시예 283. 화합물 283. (2S)-3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4568]

[4569] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 메틸 (2S)-3-[2-플루오로-3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 277의 단계 A 생성물, 120 mg, 0.163 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 E 내지 H)에 따라 표제 화합물(8 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.27분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.73(m, 2H), 7.39(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26-6.95(m, 4H), 6.86-6.81(m, 1H), 6.63-6.60(m, 1H), 4.32(s, 3H), 3.69-3.62(m, 1H), 3.12-3.04(m, 2H), 3.03-2.95(m, 2H), 2.69-2.58(m, 2H), 2.47-2.38(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.79(s, 3H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.50-1.39(m, 3H), 1.32-1.23(m, 3H), 1.18(s, 3H), 1.08-1.03(m, 4H) ppm.

[4570] **실시예 284. 화합물 284. 2-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]-3-메톡시-프로판산의 부분입체이성질체 1**

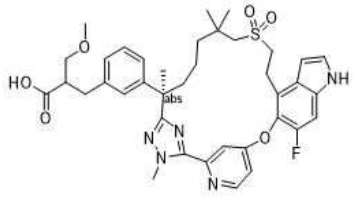


[4571]

[4572] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메

틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 1(중간체 165A, 900 mg, 1.75 mmol)을 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 798 mg, 2.10 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(19 mg, 0.0267 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. . LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm). 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.22(m, 2H), 7.15-7.10(m, 1H), 7.05-6.95(m, 3H), 6.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35(s, 3H), 3.47-3.36(m, 4H), 3.25-3.21(m, 3H), 3.20-3.02(m, 2H), 2.87-2.70(m, 3H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.52-2.46(m, 1H), 2.10-1.96(m, 1H), 1.82-1.71(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.47-1.35(m, 1H), 1.25-1.12(m, 1H), 1.02-0.86(m, 8H) ppm.

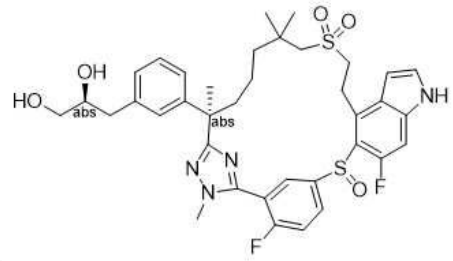
[4573] **실시예 285. 화합물 285. 2-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]-3-메톡시-프로판산의 부분입체이성질체 2**



[4574]

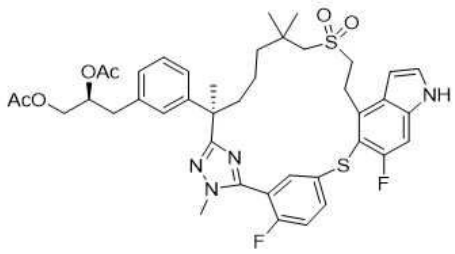
[4575] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 2(중간체 165B, 500 mg, 0.971 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 508 mg, 1.07 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(15 mg, 0.0212 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm). 체류 시간: 1.94분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.65(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.20(m, 2H), 7.15-7.11(m, 1H), 7.08-6.95(m, 3H), 6.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.36(s, 3H), 3.48-3.36(m, 4H), 3.28-3.21(m, 3H), 3.20-3.07(m, 2H), 2.86-2.71(m, 3H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.52-2.46(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.85-1.70(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.42-1.25(m, 1H), 1.22-1.05(m, 1H), 1.04-0.90(m, 8H) ppm.

[4576] **실시예 286. 화합물 286. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올(디올 위치에서 ~7:3 부분입체이성질체 혼합물)**



[4577]

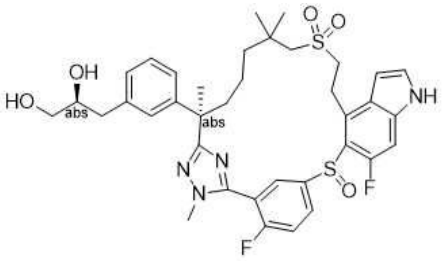
[4578] *(S)-3-(3-((R,Z)-26,46-디플루오로-11,9,9,13-테트라메틸-7,7-디옥사이도-11H,41H-3,7-디티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R 혼합물)*



[4579]

[4580] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R)(중간체 137-15, 3 g, 5.52 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(640 mg, 0.808 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 93%(214 nm). 체류 시간: 2.08분(LC-MS 방법 004).

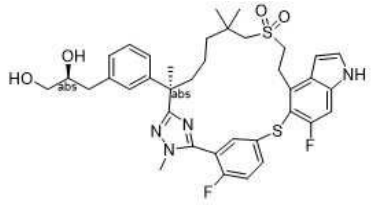
[4581] *화합물 286. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올(디올 위치에서 ~7:3 부분입체이성질체 혼합물)*



[4582]

[4583] 단계 B: 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 (S)-3-(3-((R,Z)-26,46-디플루오로-11,9,9,13-테트라메틸-7,7-디옥사이도-11H,41H-3,7-디티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R 혼합물)(이 실시예의 단계 A 생성물, 540 mg, 0.682 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(실시예 204에 대해 기재된 단계 E, 실시예 205의 단계 A, 및 실시예 204의 단계 G, 이 순서대로)에 따라 표제 화합물(88 mg, 0.122 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 725 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.15분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.13(brs, 1H), 7.88(brs, 1H), 7.55(t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 3H), 7.06-7.01(m, 2H), 6.67(s, 1H), 4.00-3.80(m, 4H), 3.76-3.64(m, 2H), 3.49-3.35(m, 3H), 3.27-3.16(m, 1H), 3.12-2.98(m, 2H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.62-2.58(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.00-1.87(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.50-1.34(m, 3H), 1.21(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.08-0.98(m, 1H) ppm.

[4584] **실시예 287. 화합물 287. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올(디올 위치에서 S:R의 ~7:3 혼합물)**

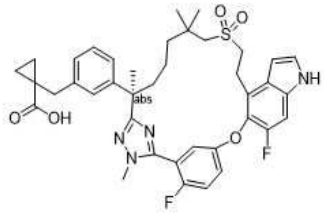


[4585]

[4586] 메탄올(2 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 (S)-3-(3-((R,Z)-26,46-디플루오로-11,9,9,13-테트라메틸-7,7-디옥사이도-11H,41H-3,7-디티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-

일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(디올 위치에서 ~7:3 S:R 혼합물)(실시예 286의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.126 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카르보네이트(87 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-4% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(28.5 mg, 0.04 mmol, 32 %, 디올 위치에서 S:R의 ~ 7:3 혼합물)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 709 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.72분(LC-MS 방법 044). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.77(m, 1H), 7.71(dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.11(s, 1H), 7.05-6.98(m, 2H), 6.58(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.78-3.64(m, 4H), 3.47-3.40(m, 3H), 3.27-3.21(m, 1H), 2.93(s, 2H), 2.82(s, 2H), 2.79-2.74(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.38-2.32(m, 1H), 2.30-2.22(m, 1H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.56-1.47(m, 1H), 1.44-1.39(m, 1H), 1.17(s, 3H), 1.11(s, 3H) ppm.

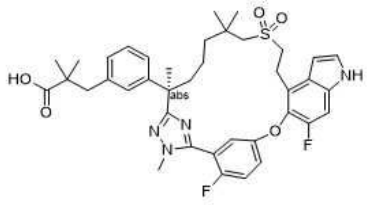
[4587] **실시예 288. 화합물 288. 1-[[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4588]

[4589] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 200 mg, 0.403 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 F)에 따라 표제 화합물(2.1 mg, 0.00293 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 717 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.34분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 41). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.30(m, 3H), 7.22-7.17(m, 2H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.98(m, 3H), 6.60(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.41-3.35(m, 2H), 3.26-3.12(m, 2H), 3.00-2.80(m, 4H), 2.17-2.08(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.37-1.27(m, 4H), 1.22-1.00(m, 8H), 0.71-0.65(m, 2H) ppm.

[4590] **실시예 289. 화합물 289. 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**

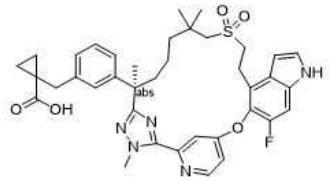


[4591]

[4592] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 1.31 g, 2.63 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 F)에 따라 표제 화합물(208 mg, 0.289 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.07분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 43). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.29(m, 3H), 7.21-7.10(m, 3H), 7.00-6.94(m, 3H), 6.60(dd, *J* =

3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.84(d *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.39-3.32(m, 2H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.22-3.14(m, 1H), 2.96(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76(s, 2H), 2.18-2.09(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.63-1.55(m, 1H), 1.36-1.28(m, 2H), 1.22-1.16(m, 1H), 1.05-1.03(m, 12H) ppm.

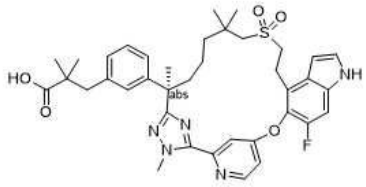
[4593] **실시예 290. 화합물 290. 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4594]

[4595] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 200 mg, 0.403 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 199 mg, 0.523 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 F)에 따라 표제 화합물(5.8 mg, 0.00829 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 700 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.40분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24(dd, *J* = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.11(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.94(m, 3H), 6.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 3.20-3.09(m, 2H), 2.87(s, 2H), 2.64-2.50(m, 2H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.78-1.71(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.49-1.34(m, 2H), 1.23-1.06(m, 4H), 0.98(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.71-0.65(m, 2H) ppm.

[4596] **실시예 291. 화합물 291. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**

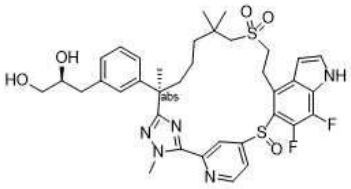


[4597]

[4598] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 1.31 g, 2.63 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 1.0 g, 2.63 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 F)에 따라 표제 화합물(160 mg, 0.228 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 702 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.09분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 43). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.64(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.24(dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.10(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93(m, 3H), 6.69(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.64-2.51(m, 2H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.78-1.69(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.36-1.26(m, 2H), 1.18-1.12(m, 1H), 1.06-1.04(m, 6H), 0.97(s, 3H), 0.94(s, 3H) ppm.

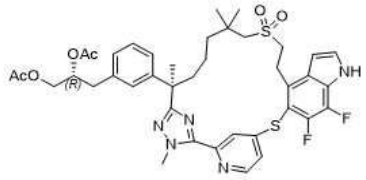
[4599] **실시예 292. 화합물 292. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ**

6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올(2-디올 위치에서 ~7:3 R:S 혼합물)



[4600]

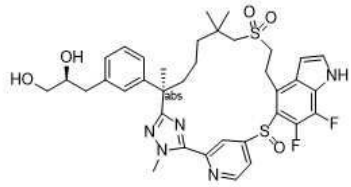
[4601] *[(2R)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(2-디올 위치에서 ~7:3 R:S 혼합물)*



[4602]

[4603] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(중간체 137-16, 1.50 g, 2.76 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 1.50 g, 3.62 mmol)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(435 mg, 0.548 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(214 nm). 체류 시간: 2.04분(LC-MS 방법 004).

[4604] *화합물 292. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올(2-디올 위치에서 ~7:3 R:S 혼합물)*

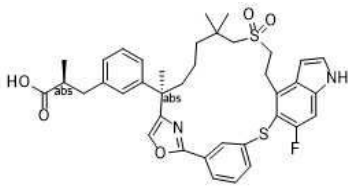


[4605]

[4606] 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 E 생성물)와 [(2R)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(실시예 282의 단계 A 생성물, 85 mg, 0.107 mmol, 2-디올 위치에서 ~7:3 R:S 혼합물)를 교환하여, 실시예 204에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 F 및 G)에 따라 표제 화합물(46 mg, 0.0628 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.78분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.04-8.56(m, 2H), 7.45(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24-6.95(m, 5H), 6.75-6.55(m, 1H), 4.30(s, 3H), 3.77-3.58(m, 3H), 3.49-3.36(m, 3H), 3.17-3.03(m, 3H), 2.80-2.71(m, 1H), 2.64-2.54(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.60-1.03(m, 12H) ppm.

[4607] **실시예 293. 화합물 293. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12-디옥소-3-옥사-12λ6,24-디티**

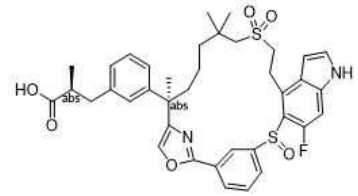
아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산



[4608]

[4609] (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H-1)과 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)벤조산(중간체 84-2, 1.05 g, 2.87 mmol)을 교환하고, 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140)과 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-17, 2.21 g, 2.87 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서 (실시예 209에 대해 기재된 단계 A, B, C, 이어서 실시예 204에 대해 기재된 단계 B, C, D 및 H, 이 순서대로)에 따라 표제 화합물(8 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 689 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.52분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07(s, 1H), 7.78-7.73(s, 2H), 7.48-7.38(m, 2H), 7.32(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.12-7.00(m, 2H), 6.60(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85-3.78(m, 1H), 3.69-3.62(m, 1H), 3.03-2.86(m, 4H), 2.78-2.62(m, 3H), 2.19-2.11(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.34-1.28(m, 3H), 1.18(s, 3H), 1.09-1.02(s, 7H) ppm.

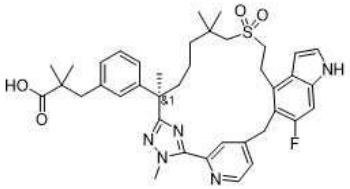
[4610] 실시예 294. 화합물 294. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-3-옥사-12λ6,24λ4-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산



[4611]

[4612] (R)-7-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-2-(3-((S)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)페닐)-2,6,6-트리메틸헵탄산(중간체 137H-1)과 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)벤조산(중간체 84-2, 1.05 g, 2.87 mmol)을 교환하고, 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140)과 메틸 (S)-3-(3-((R)-1-브로모-8-((2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)술포닐)-3,7,7-트리메틸-2-옥소옥탄-3-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 17-17, 2.21 g, 2.87 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서 (실시예 209에 대해 기재된 단계 A, B, C, 이어서 실시예 204에 대해 기재된 단계 B, C, D, E 및 F H, 이 순서대로)에 따라 표제 화합물(19 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 705 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.00분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.77(s, 1H), 8.07(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.60(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.28-7.12(m, 5H), 7.01(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 3.53-3.42(m, 3H), 3.02(s, 2H), 2.99-2.93(m, 1H), 2.68-2.59(m, 2H), 2.40-2.34(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H), 1.66-1.60(m, 4H), 1.50-1.44(m, 2H), 1.33-1.26(m, 5H), 1.15(s, 3H), 1.09(d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm.

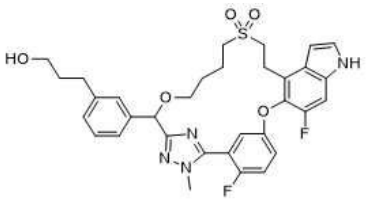
[4613] 실시예 295. 화합물 295. 2,2-디메틸-3-[3-[rac-(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산



[4614]

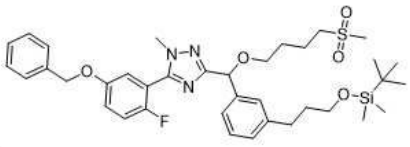
[4615] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 422 mg, 0.85 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 320 mg, 0.85 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 D 및 F)에 따라 표제 화합물(9.5 mg, 0.0136 mmol)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 700 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm). 체류 시간: 2.03분(LC-MS 방법 022). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.55(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.39(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.02(m, 4H), 6.97(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 4.16(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.50-3.35(m, 2H), 3.18-3.07(m, 2H), 2.99-2.89(m, 2H), 2.80(s, 2H), 2.40-2.33(m, 1H), 1.95-1.87(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.48-1.42(m, 1H), 1.24(s, 3H), 1.21-1.12(m, 1H), 1.11-1.06(m, 9H) ppm.

[4616] **실시예 296. 화합물 296. 3-[3-(22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12람다6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.^{12,5}.0^{15,23}.0^{16,20}]트리아콘타-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판-1-올**



[4617]

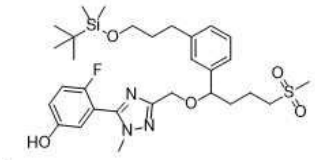
[4618] *5-(5-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-3-((3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)(4-(메틸술포닐)부톡시)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸*



[4619]

[4620] 단계 A: *N,N*-디메틸-포름아미드(20 mL) 중 (5-(5-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)메탄올(중간체 169-2, 512 mg, 0.91 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드라이드(44 mg, 1.82 mmol) 및 1-요오도-4-메틸술포닐-부탄(478 mg, 1.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60분 동안 실온에서 교반하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물(5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 여과하였다. 유기 여과액을 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼, n-헵탄/에틸 아세테이트 = 2:1 내지 1:1)로 정제하여 569 mg(88%)의 표제 화합물을 수득하였다.

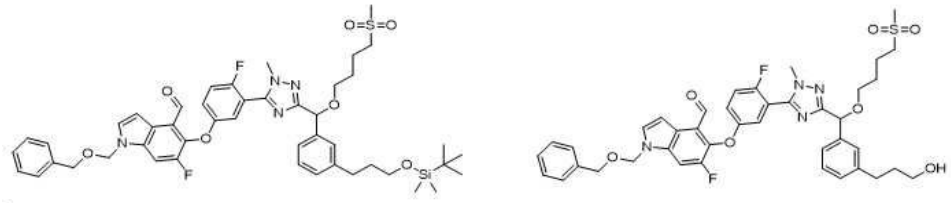
[4621] *3-(3-((1-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)-4-(메틸술포닐)부톡시)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페놀*



[4622]

[4623] 단계 B: 에틸 아세테이트 1 5 mL 중 단계 A 생성물(1.17 g, 1.68 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 50% 습식)(300 mg, 0.282mmol)을 첨가하였다, 혼합물을 수소 분위기(1 bar) 하에 실온에서 48시간 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 1,01 g(99%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 606 m/z $[M+H]^+$; 순도: 79%(220 nm); 체류 시간: 2.86분(LC-MS 방법 045).

[4624] *1-((벤질옥시)메틸)-5-(3-(3-((3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)페닐)(4-(메틸술포닐)부톡시)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-플루오로페녹시)-6-플루오로-1H-인돌-4-카르발데하이드(생성물 C1) 및 1-((벤질옥시)메틸)-6-플루오로-5-(4-플루오로-3-(3-((3-(3-하이드록시프로필)페닐)(4-(메틸술포닐)부톡시)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페녹시)-1H-인돌-4-카르발데하이드(생성물 C2)*

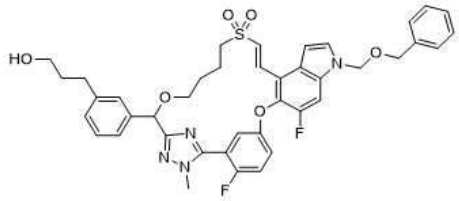


[4625]

[4626] 단계 C: N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 단계 B 생성물(100 mg, 165 μmol)의 교반된 용액에 세슘 카르보네이트(161 mg, 495 μmol) 및 1-(벤질옥시메틸)-5,6-디플루오로-인돌-4-카르발데하이드(54.7 mg, 182 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 물로 세척하였다. 유기 층을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼, n-헵탄/에틸 아세테이트 = 2:1 내지 1:1)로 정제하여 35 mg(24%)의 표제 화합물 C1을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 887 m/z $[M+H]^+$; 순도: >99%(220 nm)(LC-MS 방법 045).

[4627] 또 다른 40 mg(31%)의 표제 화합물 C2를 또한 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 773 m/z $[M+H]^+$; 순도: >99%(220 nm); 체류 시간: 2.50분(LC-MS 방법 045).

[4628] *3-[3-[(13E)-19-(벤질옥시메틸)-22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판-1-올*

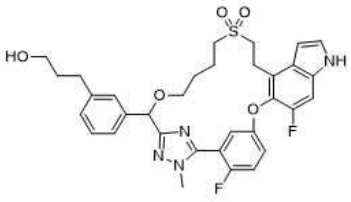


[4629]

[4630] 단계 D: 디메틸포름아미드(10 mL) 중 단계 C의 생성물 C2(150 mg, 194 μmol)의 교반된 용액에 나트륨 하이드라이드(6 mg, 250 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 급랭시켰다. 분리된 유기 층을 물로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼, n-헵탄/에틸 아세테이트 = 2:1 내지 1:1)로 정제하여 38 mg(26 %)의 생성물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 799 *m/z* $[M-H+포름산]^-$; 순도: 94%(220 nm); 체류 시간: 2.63분(LC-MS 방법 045).

[4631] *화합물 296, 3-[3-(22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페*

닐]프로판-1-올

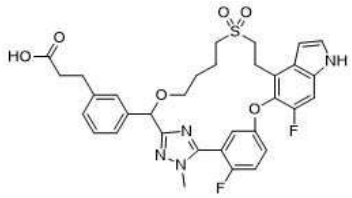


[4632]

[4633] 단계 E. 에탄올(5 mL) 중 단계 D 생성물(22 mg, 29.1 μmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%)(3.1 mg, 2.9 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기(1 bar) 하에 실온에서 3일 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 메탄올 3 mL에 용해시키고, 칼륨 카르보네이트(5.5 mg, 39.6 μmol)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 역상 크로마토그래피를 거쳐 4 mg(19%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 637 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: >99%(220 nm); 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 045). ^{1}H NMR(400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40(s, 1H), 7.53-7.48(m, 3H), 7.32(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.10-7.05(m, 4H), 6.76(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.61-5.55(m, 1H), 5.41(s, 1H), 4.40(t, *J* = 5.1, 1H), 3.73(d, *J* = 2.57 Hz, 3H), 3.53-3.48(m, 2H), 3.38-3.32(m, 2H), 3.26-3.20(m, 6 H), 2.47-3.43(m, 2H), 1.85-1.80(m, 2H), 1.66-1.62(m, 3H), 1.50-1.46(m, 1H) ppm.

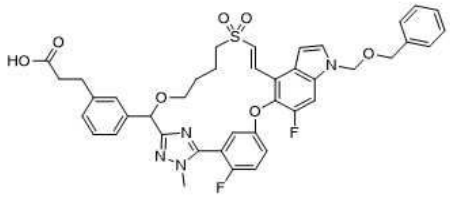
[4634] **실시예 297. 화합물 297. 3-[3-(22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12□6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-**

[4635] **1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[4636]

[4637] *3-[3-[(13E)-19-(벤질옥시메틸)-22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판산*

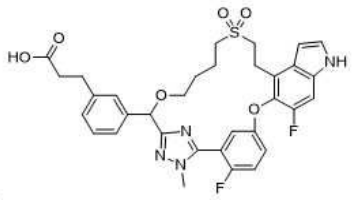


[4638]

[4639] 단계 A: 디클로로메탄(10 mL) 중 3-[3-[(13E)-19-(벤질옥시메틸)-22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15(23),16(20),17,21,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판-1-올(실시예 296의 단계 D 생성물(28 mg, 37.1 μmol))의 교반된 용액에 3-옥소-1l5-벤조[d][1,2]요오다옥솔-1,1,1(3H)-트리일 트리아세테이트(17.3 mg, 40.8 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 디에틸 에테르(25 mL)로 희석하고, 나트륨 티오술페이트 45 mg(285 μmol)을 함유하는 포화 나트륨 비카르보네이트 수용액 5 mL로 급랭시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 tert-부탄올 5 mL / 1.2 mL 2-메틸부트-2-엔/ 2 mL 물에 용해시키고, 칼륨 이수소 포스페이트(30.7 mg, 256 μmol), 나트륨 클로라이트(30.9 mg, 341 μmol)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 암모늄 클로라이드(10%) 및 염수로 세척하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 역상 크로마토그래피로 정제하여, 28.5 mg(70 %)의 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: MS(ESI): 769 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: >99%(220 nm); 체류 시간: 2.60분(LC-MS 방법 045).

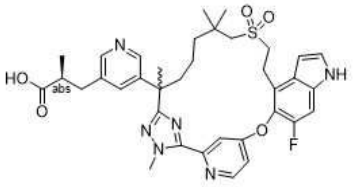
[4640] *3-[3-(22,28-디플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-7,24-디옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15(23),16(20),17,21,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[4641]

[4642] 단계 B: 에탄올(5 mL) 중 단계 A 생성물(10 mg, 13 μmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%)(10 mg, 2.9 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기(1 bar) 하에 실온에서 1일 동안 교반하고, Celite®의 패드를 통해 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 메탄올 2 mL에 용해시키고, 칼륨 카르보네이트(4 mg, 28.9 μmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 3 회 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 역상 크로마토그래피를 거쳐 2.3 mg(20%)의 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: >99%(220 nm); 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 45). ^{1}H NMR(400.23 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96(br s, 1H), 11.32(s, 1H), 7.43(m, 3H), 7.25(m, 1H), 7.12(s, 1H), 7.05(br d, *J* = 6.2, 1H), 7.00-6.96(m, 2H), 6.73-6.68(m, 1H), 6.51(br s, 1H), 5.33(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 3.17-3.12(m, 4H), 2.57-2.51(m, 2H), 2.35-1.30(m, 2H), 1.79-1.75(m, 2H), 1.63-1.58(m, 2H) 1.38-1.33(m, 2H) ppm.

[4643] **실시예 299. (2S)-3-[5-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-3-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4644]

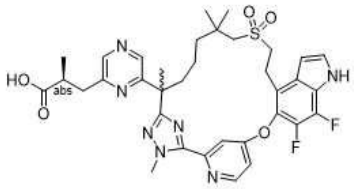
[4645] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(5-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-29, 431 mg, 1.13 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-1, 500 mg, 1.03 mmol)를 교환하고, 반응 온도를 첫번째 단계에서 16시간 동안 50℃로 낮춤으로써, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 D의 부분입체이성질체 혼합물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IG 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올 = 60/40; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.58분; 샘플 용액: 메탄올 30 mL에 120 mg 용해; 주입 부피: 2 mL. 첫번째 용리액을 상응하는 단계 F의 조건에 따라 가수분해한 후 화합물 299A(부분입체이성질체 1, 6.7 mg, 백색 고체)로 지정하였고; 두번째 용리액을 상응하는 단계 G에 기재된 조건에 따라 가수분해한 후 화합물 299B(부분입체이성질체 2, 24 mg, 백색 고체)로 지정하였다.

[4646] 화합물 299A: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.65(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.68-7.67(d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.29-7.26(m, 2H), 6.69(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37(s, 3H), 3.47-3.40(m, 2H), 3.21-3.10(m, 2H), 2.93-2.90(m, 1H), 2.68-2.66(m, 2H), 2.64-2.53(m, 2H), 2.05-2.02(m, 1H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.45-1.42(m, 1H), 1.35-1.30(m, 2H), 1.20-1.12(m, 3H), 1.01-0.95(m, 4H), 0.93(s, 3H) ppm. LC-MS: MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm), 98%(254 nm). 체류 시간: 1.25분

(LC-MS 방법 40).

[4647] 화합물 299B: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.67(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.68(d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.30-7.26(m, 2H), 6.71(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37(s, 3H), 3.47-3.42(m, 2H), 3.21-3.10(m, 2H), 2.93-2.90(m, 1H), 2.73-2.66(m, 2H), 2.64-2.53(m, 2H), 2.05-2.02(m,1H), 1.83-1.82(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.45-1.42(m, 1H), 1.35-1.30(m, 2H), 1.20-1.12(m, 3H), 1.01-0.95(m, 4H), 0.93(s, 3H) ppm. LC-MS: MS(ESI): 689 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm), 96%(254 nm). 체류 시간: 1.25분(LC-MS 방법 40).

[4648] **실시예 300. (2S)-3-[6-(21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)피라진-2-일]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



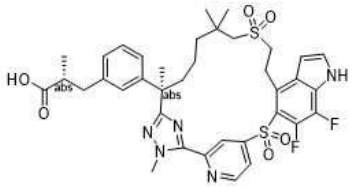
[4649]

[4650] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피라진-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-30, 415 mg, 0.853 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150, 467 mg, 0.938 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 G)에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 상응하는 단계 D의 부분입체이성질체의 혼합물(25 mg)을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IC 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/이소프로판올(+ 메탄올 중 7M 암모니아 0.5%) = 45/55; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 3.61분; 샘플 용액: 메탄올 25 mL에 25 mg 용해; 주입 부피: 4.5 mL. 첫번째 용리액(10 mg)을 상응하는 단계 F에 기재된 조건에 따라 가수분해한 후 화합물 300A(부분입체이성질체 1, 6.8 mg, 백색 고체)로 지정하였고; 두번째 용리액(8.8 mg)을 상응하는 단계 G에 기재된 조건에 따라 가수분해한 후 화합물 300B(부분입체이성질체 2, 5.8 mg, 백색 고체)로 지정하였다.

[4651] 화합물 300A(부분입체이성질체 1): ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.78(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.43-8.38(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.48(dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.82-6.80(m, 1H), 4.39(s, 3H), 3.48-3.40(m, 1H), 3.19-3.15(m, 2H), 3.03-2.88(m, 3H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.20-2.13(m, 1H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.78(s, 3H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.38-1.34(m, 4H), 1.20(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09(s, 3H), 0.93-0.83(m, 5H) ppm. LC-MS: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), >99%(254 nm). 체류 시간: 1.36분(LC-MS 방법 40).

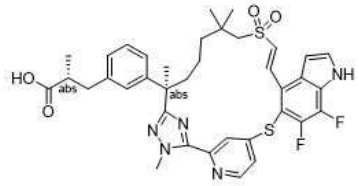
[4652] 화합물 300B(부분입체이성질체 2): ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.80(d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.44-8.35(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.42(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.80(m, 1H), 4.39(s, 3H), 3.46-3.42(m, 1H), 3.24-3.17(m, 2H), 3.15-2.95(m, 2H), 2.89-2.86(m, 1H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.20-2.14(m, 1H), 2.10-2.03(m, 1H), 1.77(s, 3H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.38-1.34(m, 4H), 1.20(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09(s, 3H), 0.98-0.83(m, 5H) ppm. LC-MS: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), >99%(254 nm). 체류 시간: 1.36분(LC-MS 방법 40).

[4653] **실시예 301. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4654]

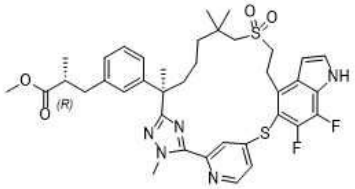
[4655] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4656]

[4657] 단계 A: 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 110 g, 226.97 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 112 g, 272.36 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 C)에 따라 표제 화합물(화합물 301, 45 g)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 734 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm), 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 003).

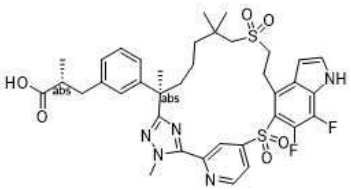
[4658] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4659]

[4660] 단계 B: 톨루엔(500 mL) 중 단계 A의 생성물(44 g, 59.9 mmol)의 교반된 용액에 토실 하이드라진(111.6 g, 599.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 1M 염산(1000 mL)으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(1000 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(1000 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피(330 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(40 g, 91%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 94%(254 nm), 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 003).

[4661] *화합물 301: (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*

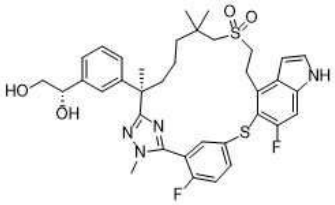


[4662]

[4663] 단계 C: 표제 화합물을 (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산(이 실시예의 단계 B 생성물, 40 g, 54.3 mmol)을 사용하여 **실시예 269**의 단계 B에 기재된 반응 조건에 따라 제조하였다. 티오에테르를 술폭사이드로 산화한 후 형성된 혼합물(20 g)을 다음 SFC 조건에 의해 분리하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: OD 20*250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올[첨가물: 메탄올(7M) 중 0.2% 암모니아] = 60/40; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 2.7분; 샘플 용액: 메탄올 30 mL에 418 mg 용해; 주입 부피: 1 mL. 원치않은 부분입체이성질체인 첫번째 용리액(4 g, 부분입체이성질체 1)을 제거하였다. 두번째 용리액(13 g)을 추가로 가수분해하여 화합물 **269**(10.9 g, 부분입체이성질체 2, 백색 고체)를 수득하였다. 세번째 용리액 22 mg(이 반응에서 분리된 총 0.874 g)을 추가로 가수분해하여 표제 화합물(화합물 301, 20 mg, 백색 고체)을 수득하였다.

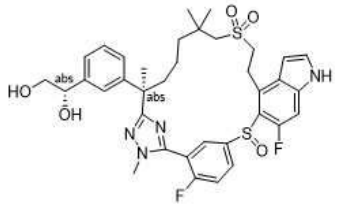
[4664] 화합물 301: LC-MS: MS(ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.43분(LC-MS 방법 008). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.02(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.74(s, 1H), 8.06(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18-7.14(m, 1H), 7.09-7.07(m, 1H), 7.02-6.97(m, 2H), 6.81(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.29(s, 3H), 3.85-3.79(m, 1H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.56-3.48(m, 1H), 3.25-3.15(m, 3H), 2.97-2.92(m, 1H), 2.65-2.57(m, 2H), 2.33-2.28(m, 1H), 1.93-1.87(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.60-1.45(m, 2H), 1.36-1.31(m, 2H), 1.25(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.09(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[4665] **실시예 302. 화합물 302A. (1S)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄-1,2-디올**



[4666]

[4667] **화합물 302B. (1S)-1-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]에탄-1,2-디올의 부분입체이성질체 2**



[4668]

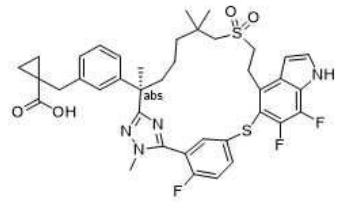
[4669] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 (S)-1-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)에탄-1,2-디일 디아세테이트(2.5 g, 4.73 mmol)를 교환하여, 다음 반응 절차 순서, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 C, **실시예 301**의 단계 B(이중 결합 환원의 경우), **실시예 204**의 단계 E 및 F(인돌 탈보호 및 술파이드 거울상체 선택적 산화의 경우), 및 마지막으로, **실시예 204**의 단계 G 및 H(보호기 Ts 제거 및 아세테이트 에스테르 가수분해)를 수행하여 표제 화합물(화합물 302B, 46.6 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 화합물 302A(33.7 mg)는 **실시예 301**의 상응하는 단계 B의 중간체(이 중간체 100 mg이 사용됨)의 가수분해 생성물(**실시예 204**의 단계 H의 조건에 따름)이었다.

[4670] 화합물 302A: LC-MS: MS(ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.69분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.76(m, 1H), 7.72(dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.33-7.25(m, 3H), 7.24-7.14(m,

3H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.64-4.58(m, 1H), 3.77(d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.73-3.63(m, 1H), 3.56-3.54(m, 1H), 3.44(t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.27-3.22(m, 1H), 2.96-2.90(m, 2H), 2.82(s, 2H), 2.35(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.30-2.23(m, 1H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.44-1.39(m, 1H), 1.17(s, 3H), 1.12(s, 3H) ppm.

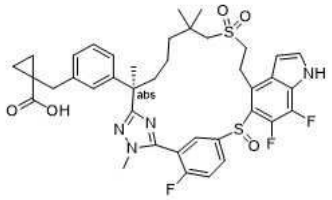
[4671] 화합물 302B: LC-MS: MS(ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.13분(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.13(bs, 1H), 7.91(bs, 1H), 7.56(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.25-7.07(m, 4H), 6.67(s, 1H), 4.63-4.57(m, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.72-3.63(m, 1H), 3.60-3.44(m, 3H), 3.39-3.32(m, 1H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.99-1.88(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.50-1.34(m, 3H), 1.22(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.08-0.99(m, 1H) ppm.

[4672] **실시예 303. 화합물 303A. 1-[[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4673]

[4674] **화합물 303B. 1-[[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산의 부분입체이성질체 2**



[4675]

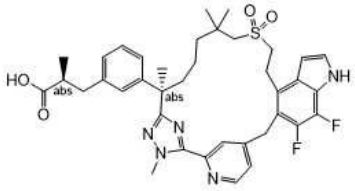
[4676] 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 380 mg, 0.765 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 D, F, 및 H의 반응 순서에 따라 표제 화합물(화합물 303B, 8.2 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 화합물 303A(7.3 mg)는 **실시예 204**의 상응하는 단계 D의 중간체(이 중간체 30 mg이 사용됨)의 가수분해 생성물(**실시예 204**의 단계 H의 조건에 따름)이었다.

[4677] 화합물 303A: LC-MS: MS(ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.54분(LC-MS 방법 45). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.86-7.82(m, 1H), 7.79(dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.31(m, 2H), 7.17-7.13(m, 1H), 7.09-6.98(m, 3H), 6.68-6.66(m, 1H), 3.80(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.76-3.67(m, 2H), 3.29-3.24(m, 1H), 3.04-2.95(m, 2H), 2.91(s, 2H), 2.30-2.25(m, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.47-1.41(m, 2H), 1.35-1.30(m, 2H), 1.19-1.15(m, 8H), 0.93-0.90(m, 1H), 0.76-0.72(m, 2H) ppm.

[4678] 화합물 303B: LC-MS: MS(ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.28분(LC-MS 방법 45). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78-7.74(m, 2H), 7.54-7.53(m, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 7.02(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 3.71(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.01(s, 2H), 2.84-2.79(m, 2H), 2.21-2.15(m, 2H), 2.00-1.97(m, 1H), 1.72-1.67(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.47-1.38(m, 1H), 1.31-1.23(m, 3H), 1.02(s, 3H), 0.98(s, 6H), 0.88-0.83(m, 1H), 0.71-0.68(m, 2H) ppm.

[4679] **실시예 304. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-**

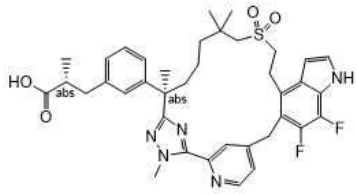
펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산



[4680]

[4681] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 0.18 g, 0.371 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-9, 0.15 g, 0.37 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 304, 25 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.40분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.57(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.37(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.09(m, 1H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.53(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.37-4.32(m, 1H), 4.29(s, 3H), 4.21-4.17(m, 1H), 3.48-3.36(m, 2H), 3.17-3.08(m, 2H), 2.98-2.88(m, 3H), 2.67-2.58(m, 2H), 2.41-2.36(m, 1H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.65-1.43(m, 3H), 1.25(s, 3H), 1.25-1.19(m, 1H), 1.09 1.07(m, 6H) ppm.

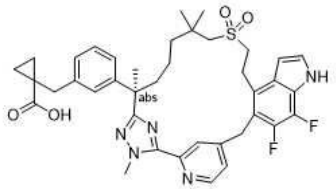
[4682] **실시예 305. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4683]

[4684] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 489 mg, 1.01 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-9, 400 mg, 1.01 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 305, 53 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.47분(LC-MS 방법 45). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.59(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.40(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.55(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.19(m, 5H), 3.49-3.39(m, 2H), 3.19-3.08(m, 2H), 3.00-2.90(m, 3H), 2.65-2.57(m, 2H), 2.43-2.38(m, 1H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.66-1.56(m, 2H), 1.51-1.43(m, 1H), 1.37-1.21(m, 4H), 1.11-1.09(m, 6H) ppm

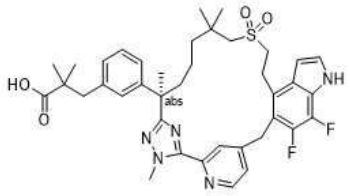
[4685] **실시예 306. 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4686]

[4687] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 160 mg, 0.322 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-9, 128 mg, 0.322 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 306, 3.6 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 716 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.46분(LC-MS 방법 45). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.60(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.40(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18-7.14(m, 2H), 7.08-7.04(m, 2H), 6.55(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.19(m, 5H), 3.17-3.11(m, 2H), 3.01-2.91(m, 4H), 2.40-2.37(m, 1H), 2.05-2.03(m, 1H), 1.97-1.91(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.63-1.56(m, 2H), 1.35-1.27(m, 5H), 1.18-1.11(m, 5H), 0.93-0.87(m, 1H), 0.72-0.71(m, 2H) ppm.

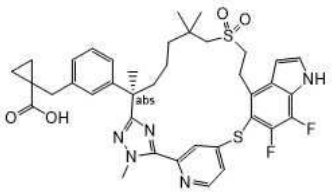
[4688] **실시예 307. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



[4689]

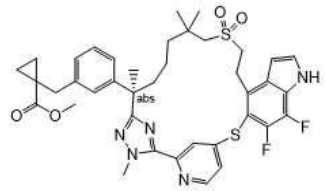
[4690] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 0.20 g, 0.404 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-9, 0.16 g, 0.404 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 307, 29 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm), 체류 시간: 1.51분(LC-MS 방법 45). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.58(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.38(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.07(m, 1H), 7.04(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.29(s, 3H), 4.20(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.16-3.08(m, 2H), 2.99-2.94(m, 2H), 2.81(s, 2H), 2.41-2.36(m, 1H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.61-1.58(m, 2H), 1.49-1.44(m, 1H), 1.35-1.22(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.10(s, 9H) ppm.

[4691] **실시예 308. 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4692]

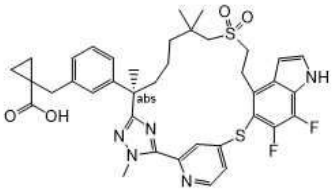
[4693] *메틸 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트*



[4694]

[4695] 단계 A. 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 400 mg, 0.805 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 500 mg, 1.2 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D)의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(120 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.90분(LC-MS 방법 021).

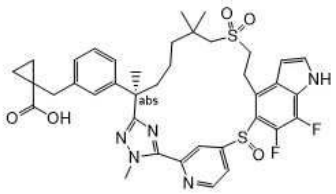
[4696] *화합물 308. 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산*



[4697]

[4698] *단계 B. 단계 A의 생성물(10 mg, 0.013 mmol)을 **실시예 6**의 단계 F에 대해 기재된 조건에 적용하여 표제 화합물을 백색 고체(5.2 mg, 53%)로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 734 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.53분(LC-MS 방법 40). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.53(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.10(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.00(m, 2H), 6.93(d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78(t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 3.72-3.65(m, 2H), 3.21-3.17(m, 2H), 2.92(d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.81(d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.75(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.66(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.72-1.60(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.34-1.09(m, 8H), 1.00-0.90(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.74-0.64(m, 2H) ppm.*

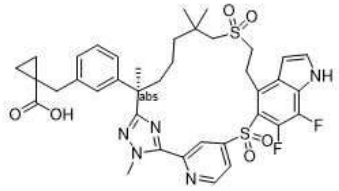
[4699] **실시예 309. 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산의 부분입체이성질체 2**



[4700]

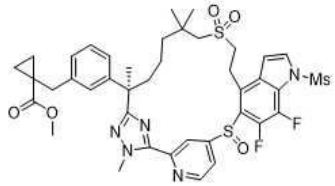
[4701] **실시예 308**의 단계 A의 생성물(110 mg, 0.147 mmol)을 **실시예 204**의 단계 F에 대해 기재된 조건에 적용하여 표제 화합물의 메틸 에스테르(60 mg)를 수득하였다. 그런 다음 이 메틸 에스테르 15 mg을 **실시예 204**의 단계 H에 기재된 조건에 기반하여 가수분해하여 표제 화합물(화합물 309, 6.1 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.57(m, 2H), 7.44(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26-6.54(m, 6H), 4.31(s, 3H), 3.65-3.57(m, 1H), 3.21-3.00(m, 3H), 2.94-2.82(m, 2H), 2.51 -2.22(m, 1H), 1.78-1.69(m, 4H), 1.55-1.25(m, 8H), 1.09-1.01(m, 6H), 0.65(m, 2H) ppm.

[4702] **실시예 310. 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산**



[4703]

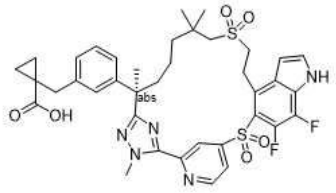
[4704] *메틸 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트*



[4705]

[4706] 단계 A: 디클로로메탄(10 mL) 중 메틸 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트(**실시예 309**의 메틸 에스테르, 40 mg, 0.052 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.036 mL, 0.26 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(0.0081 mL, 0.11 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(20 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(36 mg, 82 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 842 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 3.33분(LC-MS 방법 46).

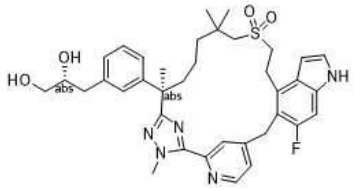
[4707] *화합물 310: 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실산*



[4708]

[4709] 단계 B: 단계 A의 생성물(34 mg, 0.04 mmol)을 **실시예 180**의 단계 C에 기재된 반응 조건을 거친 후, **실시예 34**의 단계 D에 기재된 조건에 따라 표제 화합물(2.1 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 766 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 46). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58(s, 1H), 11.92(brs, 1H), 9.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.02(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.05(m, 2H), 7.02(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74-6.70(m, 1H), 4.19(s, 3H), 3.79-3.67(m, 1H), 3.58-3.51(m, 1H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.33-2.22(m, 1H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.81-1.56(m, 6H), 1.52-1.33(m, 4H), 1.21(s, 3H), 1.12-0.96(m, 6H), 0.74-0.66(m, 2H) ppm.

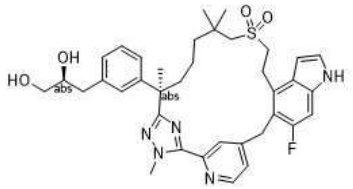
[4710] **실시예 311. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**



[4711]

[4712] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(중간체 137-16, 220 mg, 0.405 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 153 mg, 0.405 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D, 이어서 **실시예 204**에 대한 단계 G의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 311, 7.8 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.57분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.55(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.39(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.13(m, 3H), 7.10-7.04(m, 2H), 6.48(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.26(m, 4H), 4.20-4/12(m, 1H), 3.76-3.73(m, 1H), 3.47-3.38(m, 4H), 3.17-3.07(m, 2H), 2.97-2.92(m, 2H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.61-1.42(m, 3H), 1.230-1.20(m, 4H), 1.08(s, 3H) ppm.

[4713] **실시예 312. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**

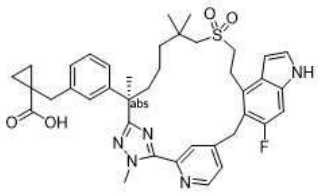


[4714]

[4715] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메

틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(중간체 137-15, 260 mg, 0.479 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 237 mg, 0.628 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D, 이어서 **실시예 204**에 대한 단계 G의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 312, 54 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 674 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.85분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.55(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.39(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.12(m, 3H), 7.08-7.04(m, 2H), 6.49-6.46(m, 1H), 4.34-4.31(d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.27(s, 3H), 4.15-4.11(m, 1H), 3.78-3.72(m, 1H), 3.47-3.42(m, 4H), 3.14-3.06(m, 2H), 2.97-2.92(m, 2H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.62-1.38(m, 4H), 1.25(s, 3H), 1.08(s, 3H) ppm.

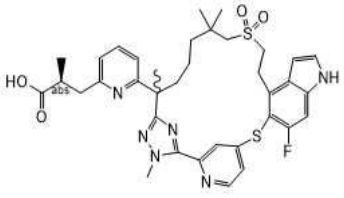
[4716] **실시예 313. 1-[[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸] 사이클로프로판카르복실산**



[4717]

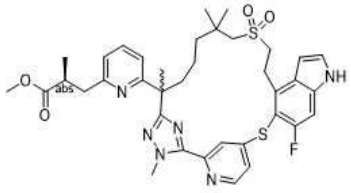
[4718] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-1-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)사이클로프로판-1-카르복실레이트(중간체 137-12, 230 mg, 0.463 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 228 mg, 0.602 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D, 이어서 **실시예 204**에 대한 단계 G의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 313, 35 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 698 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.56(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.39(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 3H), 7.05-7.03(m, 2H), 6.47(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.35(d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 4.18-4.13(m, 1H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.18-3.08(m, 2H), 2.98-2.88(m, 4H), 2.39-2.34(m, 1H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.59-1.54(m, 2H), 1.47-1.42(m, 1H), 1.28-1.23(m, 4H), 1.16-1.14(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.75(d, *J* = 2.4 Hz, 2H) ppm.

[4719] **실시예 314. (2S)-3-[6-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4720]

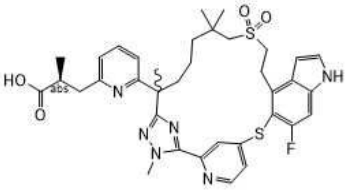
[4721] *메틸 3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로파노에이트*



[4722]

[4723] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-(6-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸프로파노에이트(중간체 107-2, 950 mg, 1.96 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 853 mg, 2.15 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(230 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 719 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 76%(214 nm), 체류 시간: 1.89분(LC-MS 방법 022).

[4724] *화합물 314A및 314B: (2S)-3-[6-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



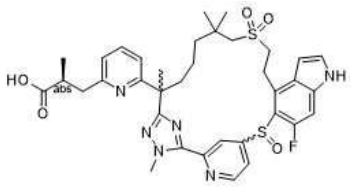
[4725]

[4726] 단계 B: 단계 A의 생성물(50 mg, 0.070 mmol)을 **실시예 204**의 단계 G에 기재된 반응 조건을 거쳐 표제 화합물의 부분입체이성질체의 혼합물(25 mg, 51%)을 수득하였다. 이 혼합물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IH 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(+메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 55/45; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.64분; 샘플 용액: 메탄올 35 ml에 100 mg 용해; 주입 부피: 4.5 ml. 첫번째 용리액(1.9 mg, 8%)을 화합물 314A로 지정하였고; 두번째 용리액(4.3 mg, 17%)을 화합물 314B로 지정하였다.

[4727] 화합물 314A: LC-MS: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.32분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.52(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.50-7.42(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.70(m, 2H), 4.29(s, 3H), 3.75-3.70(m, 2H), 3.20-3.15(m, 3H), 3.06-2.92(m, 1H), 2.87-2.80(m, 1H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.10-2.03(m, 1H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.40-1.28(m, 4H), 1.13(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07(s, 3H), 0.96(s, 3H) ppm.

[4728] 화합물 314B: LC-MS: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.38분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.51(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.50-7.44(m, 2H), 7.37(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.69(m, 2H), 4.29(s, 3H), 3.75-3.70(m, 2H), 3.21-3.08(m, 3H), 3.07-2.90(m, 1H), 2.87-2.80(m, 1H), 2.60-2.56(m, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.88-1.79(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.40-1.28(m, 4H), 1.14(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07(s, 3H), 0.96(s, 3H) ppm.

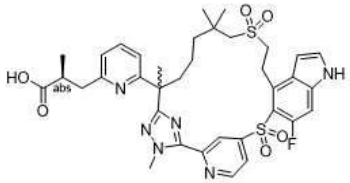
[4729] **실시예 315. 화합물 315A 및 315B (2S)-3-[6-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1, 2, 3 및 4**



[4730]

[4731] 및

[4732] **화합물 315E (2S)-3-[6-(22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)-2-피리딜]-2-메틸-프로판산.**



[4733]

[4734] **실시예 314**의 단계 A의 생성물(150 mg, 0.2 mmol, 순도: 76%)을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IH 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 50/50; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.86분; 샘플 용액: 35 ml 메탄올에 40 mg 용해; 주입 부피: 4.5 ml. 첫번째 용리액(41 mg, 36%)을 **실시예 204**의 단계 E, F, 및 단계 G에 기재된 조건을 이 순서대로 거쳐 혼합물을 수득하였다. 그런 다음 이 혼합물을 역상 키랄 분취용 HPLC로 분리하여 화합물 315E(첫번째(가장 빠른 용리) 피크, 0.8 mg, 백색 고체), 화합물 315A(두번째 피크, 3.0 mg, 백색 고체) 및 화합물 315B(세번째 피크, 3.1 mg, 백색 고체)를 수득하였다.

[4735] SFC 키랄 분리로 인한 두번째 용리액(48 mg, 33%)을 **실시예 204**의 단계 E, F 및 단계 G에 기재된 조건을 이 순서대로 거쳐 혼합물을 수득하였다. 그런 다음 이 혼합물을 역상 분취용 HPLC로 분리하여 화합물 315C(1.0 mg, 백색 고체) 및 315D(5 mg, 백색 고체)를 수득하였다.

[4736] 화합물 315A: LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.66분(LC-MS 방법 021). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.81(s, 1H), 7.53(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.35(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.06(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.83(m, 1H), 6.69-6.61(m, 1H), 4.29(s, 3H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.22-3.07(m, 3H), 3.04-2.87(m, 2H), 2.15-2.12(m, 3H), 1.77(s, 3H), 1.65-1.30(m, 5H), 1.16(d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.04-1.01(m, 4H) ppm.

[4737] 화합물 315B: LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.67분(LC-MS 방법 021). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74(s, 1H), 8.83-8.76(m, 1H), 7.52-7.45(m, 3H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.04-7.02(m, 1H), 6.76-6.71(m, 1H), 6.50-6.42(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.54-3.51(m, 2H), 3.13-2.96(m, 4H), 2.89-2.54(m, 3H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.50-1.20(m, 8H), 0.86-0.83(m, 5H), 0.90-0.80(m, 1H) ppm.

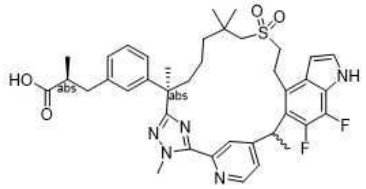
[4738] 화합물 315C: LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.41분(LC-MS 방법 43). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.82(brs, 1H), 7.52(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.05(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.80(m, 1H), 6.75-6.60(m, 1H), 4.28(s, 3H), 3.70-3.60(s, 1H), 3.23-3.07(m, 3H), 3.05-2.98(m, 1H), 2.91-2.84(m, 1H), 2.23-2.15(m, 2H), 2.03-1.84(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.65-1/45(m, 2H), 1.40-1.30(m, 3H), 1.21-1.15(m, 4H), 1.07-1.00(m, 5H), 0.95-0.89(m, 1H) ppm.

[4739] 화합물 315D: LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.41분(LC-MS 방법 43). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.96(s, 1H), 8.82(s , 1H), 7.48(s, 1H), 7.38-7.15(m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.85-6.78(m, 1H), 6.65-6.55(m, 1H), 4.33(s, 3H), 3.64-3.51(m, 1H), 3.20-2.91(m, 5H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.55-2.45(m, 1H), 1.95-1.89(s, 1H), 1.76(s, 3H), 1.64-1.58(m, 1H), 1.55-1.44(m, 3H), 1.35-1.17(m, 4H),

1.16-1.03(m, 5H), 0.93-0.88(m, 1H) ppm.

[4740] 화합물 315E: LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm), 체류 시간: 1.72분(LC-MS 방법 021). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.98(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.72(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.03(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.3(s, 3H), 3.89-3.80(m, 1H), 3.75-3.70(m, 1H), 3.20-3.15(m, 2H), 2.98-2.90(m, 1H), 2.90-2.83(m, 1H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.24-2.16(m, 2H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.78(s, 3H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.55-1.49(m, 1H), 1.31-1.24(m, 1H), 1.25-1.20(m, 6H), 1.14(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.89(m, 1H) ppm.

[4741] **실시예 316. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10,24-펜타메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



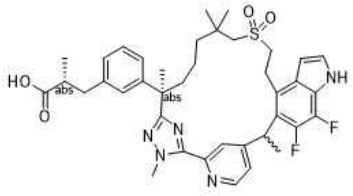
[4742]

[4743] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 425 mg, 0.877 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-(1-(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)에틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-10, 360 mg, 0.877 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물의 혼합물을 수득하였다. 그런 다음 이 혼합물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: OZ 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃에서 ; 이동상: 이산화탄소/메탄올(+메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 55/45; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.15분; 샘플 용액: 메탄올 35 ml에 130 mg 용해; 주입 부피: 3 ml. 첫번째 용리액(38 mg, 백색 고체)을 화합물 316A로 지정하였고, 두번째 용리액(48 mg, 백색 고체)을 화합물 316B로 지정하였다.

[4744] 화합물 316A: LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm), 체류 시간: 1.47분(LC-MS 방법 040). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.69(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.32(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.99-6.97(m, 2H), 6.66-6.65(m, 1H), 4.76-4.74(m, 1H), 4.29(s, 3H), 3.46-3.43(m, 2H), 3.21-3.17(m, 2H), 2.92-2.78(m, 3H), 2.63-2.55(m, 2H), 2.21-2.17(m, 1H), 1.90-1.82(m, 4H), 1.70(s, 3H), 1.52-1.37(m, 2H), 1.33-1.21(m, 2H), 1.10-1.03(m, 9H) ppm.

[4745] 화합물 316B: LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.47분(LC-MS 방법 040). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.69(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.74(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 7. 10(s, 1H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.60-6.59(m, 1H), 4.77-4.74(m, 1H), 4.25(s, 3H), 3.61-3.54(m, 1H), 3.46-3.38(m, 1H), 3.13-3.10(m, 1H), 3.05-2.87(m, 3H), 2.67-2.59(m, 2H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.94-1.87(m, 1H), 1.84(d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.79-1.72(m, 4H), 1.41-1.34(m, 3H), 1.30-1.22(m, 4H), 1.07(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00(s, 3H) ppm.

[4746] **실시예 317. (2R)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10,24-펜타메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



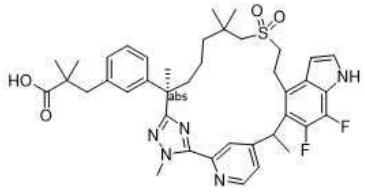
[4747]

[4748] 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 0.17 g, 0.34 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-(1-(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)에틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-10, 0.15 g, 0.366 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물의 혼합물을 수득하였다. 그런 다음 이 혼합물을 분취용 역상 HPLC로 분리하였다. 첫번째 용리액(21 mg, 백색 고체)을 화합물 317A로 지정하였고, 두번째 용리액(17 mg, 백색 고체)을 화합물 317B로 지정하였다.

[4749] 화합물 317A: LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.49분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.99-6.95(m, 2H) 6.64(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77 -4.71(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.46-3.40(m, 2H), 3.24-3.18(m, 2H), 2.93-2.87(m, 2H), 2.78(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.60-2.50(m, 2H), 2.23-2.15(m, 1H), 1.89-1.75(m, 4H), 1.69(s, 3H), 1.49-1.38(m, 2H), 1.29-1.22(m, 2H), 1.10-1.04(m, 9H) ppm.

[4750] 화합물 317B: LC-MS: MS(ESI): 718 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.48분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.71(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.01-7.00(m, 2H), 6.58(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.78-4.72(m, 1H), 4.24(s, 3H), 3.59-3.40(m, 3H), 3.11(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.88(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.62-2.54(m, 2H), 2.38(t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.93-1.81(m, 4H), 1.71(s, 3H), 1.39-1.29(m, 4H), 1.24(s, 3H), 1.06(d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01(s, 3H) ppm.

[4751] **실시예 318. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10,24-펜타메틸-12,12-디옥소-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4752]

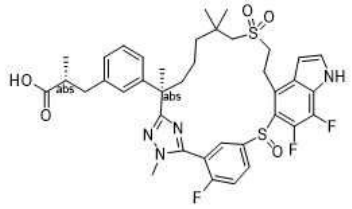
[4753] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 0.36 g, 0.722 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-(1-(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)에틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-10, 0.32 g, 0.78 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서(**실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F)에 따라 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 그런 다음 이 혼합물을 다음 조건 하에 키랄 SFC 분리에 적용하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: OZ 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃에서 ; 이동상: 이산화탄소/메탄올(+ 메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 55/45; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 6.15분; 샘플 용액: 메탄올 35 ml에 130 mg 용해; 주입 부피: 3 ml. 첫번째 용리액(43 mg, 백색 고체)을 화합물 318A로 지정하였고, 두번째 용리액(37 mg, 백색 고체)을 화합물 318B로

지정하였다.

[4754] 화합물 318A: LC-MS: MS(ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 1.56분(LC-MS 방법 040). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.93(m, 3H), 6.64(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.71(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.44(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.21(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.79(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76(s, 2H), 2.20-2.15(m, 1H), 1.87-1.81(m, 4H), 1.69(s, 3H), 1.54-1.45(m, 1H), 1.42-1.38(m, 1H), 1.24-1.17(m, 1H), 1.09-1.04(m, 13H) ppm.

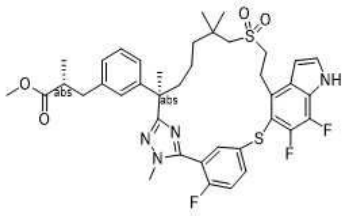
[4755] 화합물 318B: LC-MS: MS(ESI): 732 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 1.56분(LC-MS 방법 040). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.58(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.93(m, 3H), 6.64(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.71(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.60-3.52(m, 1H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.12(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.88(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80(s, 2H), 2.40-2.30(m, 1H), 1.95-1.81(m, 4H), 1.75-1.69(m, 4H), 1.54-1.45(m, 1H), 1.42-1.22(m, 6H), 1.10-1.09(m, 6H), 1.00(s, 3H) ppm.

[4756] **실시예 319. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2**



[4757]

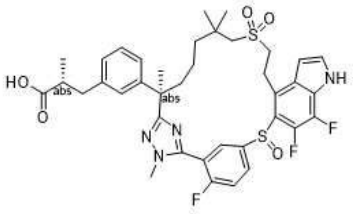
[4758] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4759]

[4760] 단계 A: 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 3.60 g, 7.42 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 150-7, 3.20 g, 7.42 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 C, 이어서 **실시예 301**의 단계 B의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(1.2 g)을 황색을 띤 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 87%(214 nm), 체류 시간: 2.24분(LC-MS 방법 43).

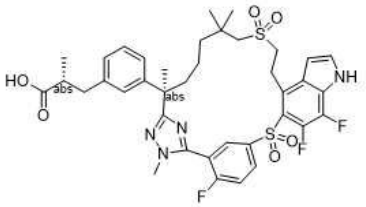
[4761] *화합물 319 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2*



[4762]

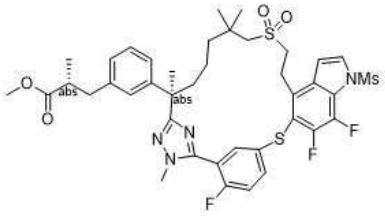
[4763] 단계 B: **실시예 204**의 단계 F에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 E 생성물)와 단계 A 생성물(1.20 g, 1.59 mmol)을 교환하여, **실시예 204**의 단계 F 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(322 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.35분(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.96(m, 2H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.45(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.03-6.98(m, 2H), 6.78(s, 1H), 3.92-3.86(m, 4H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.59-3.43(m, 1H), 3.15-3.00(m, 2H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.67-2.57(m, 2H), 2.29-2.25(m, 1H), 1.95-1.87(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.55-1.30(m, 4H), 1.21(s, 3H), 1.13-1.04(m, 7H) ppm.

[4764] **실시예 320. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4765]

[4766] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*

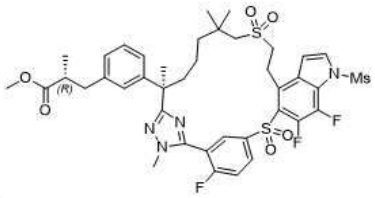


[4767]

[4768] 단계 A. 디클로로메탄(5 mL) 중 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 319**의 단계 A의 생성물, 220 mg, 0.292 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 트리에틸아민(0.20 mL, 1.46 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(0.046 mL, 0.584 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(25 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 물(2 x 30 mL), 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 대량의 출발 물질이 남아있으므로, 모든 출발 물질이 사라질 때까지 이 세척 단계를 4 회 반복하였다. 그런 다음 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~45% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 82 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 831 m/z $[M+H]^+$, 순도: 94%(214 nm), 체류 시간: 2.14분(LC-MS 방법 42).

[4769] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-*

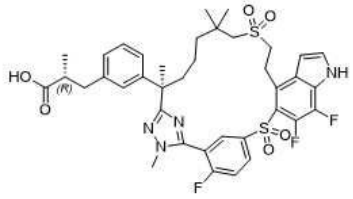
1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트



[4770]

[4771] 단계 B: 디클로로메탄(10 mL) 중 단계 A의 생성물(200 mg, 0.241 mmol)의 교반된 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(104 mg, 0.602 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 58 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 863 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 2.08분(LC-MS 방법 42).

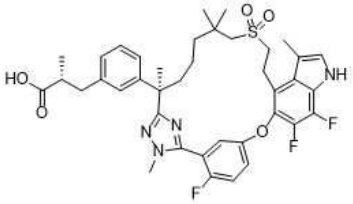
[4772] *화합물 320: (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[4773]

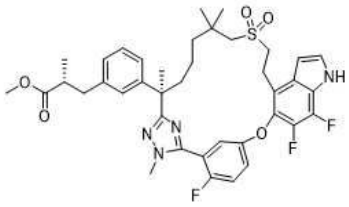
[4774] 단계 C: 테트라하이드로푸란(6 mL) 중 단계 B의 생성물(120 mg, 0.139 mmol)의 교반된 용액에 물(2 mL) 중 리튬 하이드록사이드(10 mg, 0.417 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 역상 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 47 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 771 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.36-8.30(m, 2H), 7.64(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.98(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.78(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.41-3.36(m, 1H), 3.17-3.08(m, 2H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.39-2.33(m, 1H), 1.89-1.83(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.58-1.51(m, 2H), 1.45-1.39(m, 1H), 1.30-1.25(m, 4H), 1.19(s, 3H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.

[4775] **실시예 321. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10,17-펜타메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4776]

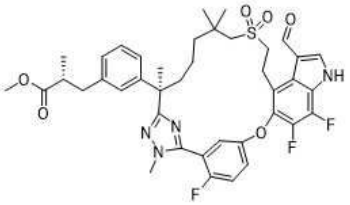
[4777] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4778]

[4779] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 0.50 g, 1.03 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 14-2, 728 mg, 1.34 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D)에 따라 표제 화합물(128 mg)을 백색 고체로 제조하였다. MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.66분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 032).

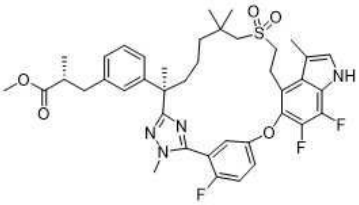
[4780] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-17-포름일-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*



[4781]

[4782] 단계 B: 인 옥시클로라이드(0.32 mL, 3.39 mmol)를 디메틸포름아미드(50 mL)에 0℃에서 적가하였다. 그런 다음 용액을 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(단계 A 생성물, 500 mg, 0.679 mmol)로 0℃에서 처리하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 200 mL로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~80%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(410 mg, 79 %)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 71%(214 nm), 체류 시간: 1.83분(LC-MS 방법 45).

[4783] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10,17-펜타메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*

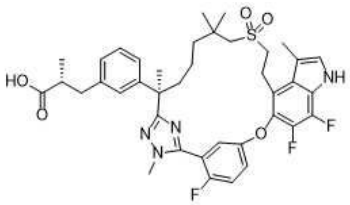


[4784]

[4785] 단계 C: 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 단계 B 생성물(410 mg, 0.536 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(57 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 87 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 751 *m/z* $[M+H]^+$, 순도:

97%(214 nm), 체류 시간: 1.95분(LC-MS 방법 45).

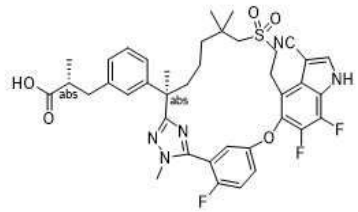
[4786] *화합물 321: (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10,17-펜타메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[4787]

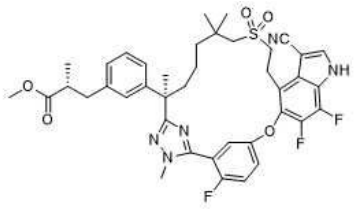
[4788] 단계 D: 메탄올(20 mL), 테트라하이드로푸란(10 mL) 및 물(10 mL) 중 단계 C의 생성물(350 mg, 0.466 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(98 mg, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 100 mL로 희석하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(153 mg, 44 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.51분(LC-MS 방법 45). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.46(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.22-7.16(m, 2H), 7.13(d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03-7.01(m, 2H), 3.91(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.49-3.42(m, 3H), 3.19-3.09(m, 2H), 3.03-2.91(m, 2H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.23-2.17(m, 1H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.73-1.69(m, 4H), 1.44-1.38(m, 1H), 1.33-1.26(m, 1H), 1.16-1.07(m, 11H) ppm.

[4789] **실시예 322. (2R)-3-[3-[(6R)-17-시아노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4790]

[4791] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-17-시아노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

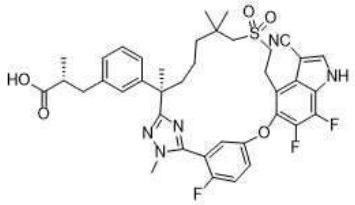


[4792]

[4793] 단계 A: 디메틸 포름아미드(20 mL) 중 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 321**의 단계 A 생성물, 250 mg, 0.339 mmol)의 교반되고 냉각된(-50℃) 용액에 클로로술포닐 이소시아네이트(0.059 mL, 0.679 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -20℃에서 2시간 동안 교반하고, 물 100 mL로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~75%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여

표제 화합물(110 mg, 43 %)을 무색 액체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 762 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(254 nm), 체류 시간: 1.86분(LC-MS 방법 44).

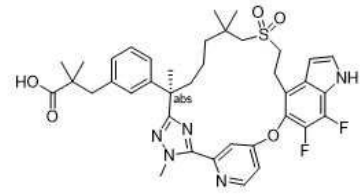
[4794] *화합물 322. (2R)-3-[3-[(6R)-17-시아노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[4795]

[4796] 단계 B: 테트라하이드로푸란(10 mL), 메탄올(5 mL) 및 물(5 mL) 중 단계 A 생성물(130 mg, 0.171 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(36 mg, 0.853 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물 60 mL로 희석하고, 염산 용액을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(96 mg, 75%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.42분(LC-MS 방법 44). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.14(s, 1H), 7.43-7.37(m, 3H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.99(m, 3H), 3.88(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.61-3.58(m, 2H), 3.50-3.36(m, 2H), 3.20(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.97-2.89(m, 2H), 2..62-2.55(m, 2H), 2.25-2.17(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.71-1.65(m, 4H), 1.48-1.40(m, 1H), 1.37-1.30(m, 1H), 1.10-1.05(m, 10H) ppm.

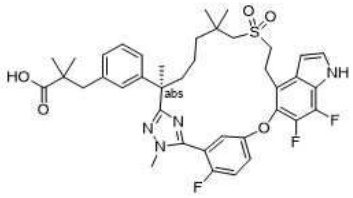
[4797] **실시예 323. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



[4798]

[4799] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 2.75 g, 5.52 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150, 2.20 g, 5.52 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D, 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(화합물 323, 78 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.05분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27(dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91(m, 3H), 6.75(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34(s, 3H), 3.40 -3.33(m, 2H), 3.17-3.10(m, 2H), 2.78-2.71(m, 2H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.06-1.99(m, 1H), 1.81-1.75(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.41-1.28(m, 2H), 1.28-1.18(m, 2H), 1.06-1.00(m, 9H), 0.94(s, 3H) ppm

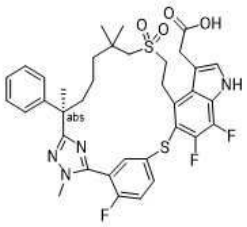
[4800] **실시예 324. 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4801]

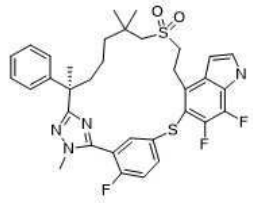
[4802] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 600 mg, 1.20 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 500 mg, 1.20 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D, 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(화합물 324, 40 mg)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.97분; 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.35(m, 3H), 7.25-7.17(m, 1H), 7.12(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05-6.90(m, 3H), 6.71-6.59(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.40-3.32(m, 3H), 3.25-3.13(m, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.87-2.79(m, 1H), 2.76(s, 2H), 2.19-2.09(m, 1H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.41-1.28(m, 1H), 1.26-1.17(m, 1H), 1.08-1.00(m, 13H) ppm.

[4803] **실시예 325. 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산**



[4804]

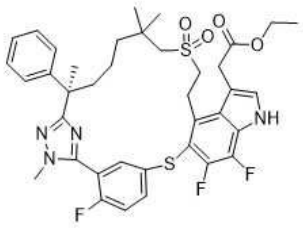
[4805] *(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔 12,12-디옥사이드*



[4806]

[4807] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 1.16 g, 3.01 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 150-7, 1.30 g, 3.01 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D)에 따라 표제 화합물(화합물 325, 300 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 653 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.89분; 순도: 83%(254 nm)(LC-MS 방법 45).

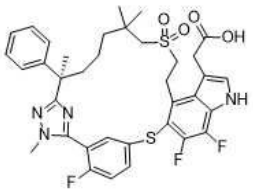
[4808] *에틸 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트*



[4809]

[4810] 단계 B: 디클로로메탄(3 mL) 중 단계 A 생성물((30 mg, 0.0460 mmol)의 교반된 용액에 에틸 디아조아세테이트(0.0095 mL, 0.092 mmol) 및 구리(ii) 트리플루오로메탄술포네이트(1.7 mg, 0.0046 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 20 mL로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(5.3 mg, 16 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.95분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 45).

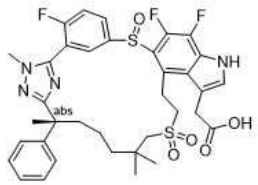
[4811] *화합물 325. 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산*



[4812]

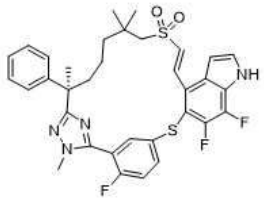
[4813] 단계 C: 테트라하이드로푸란(1 mL) 및 물(0.5 mL) 중 단계 B 생성물(5.3 mg, 0.0072 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.5 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 20 mL로 희석하고, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(30:1 디클로로메탄: 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.3 mg, 65%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 711 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.03분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.36(m, 3H), 7.25-7.24(m, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.69(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.24-3.19(m, 1H), 3.01-2.90(m, 2H), 2.84(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.22-2.13(m, 1H), 2.05-1.99(m, 1H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.65-1.60(m, 1H), 1.41-1.30(m, 3H), 1.09-1.05(m, 6H), 0.93-0.90(m, 1H) ppm.

[4814] **실시예 326. 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-6-페닐-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산의 부분입체이성질체 2**



[4815]

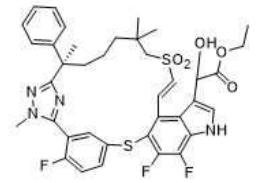
[4816] *(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔 12,12-디옥사이드*



[4817]

[4818] 단계 A: 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 3.57 g, 9.28 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 150-7, 4.00 g, 9.28 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - C)에 따라 표제 화합물(1.6 g)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 651 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.03분; 순도: 95%(254 nm)(LC-MS 방법 030).

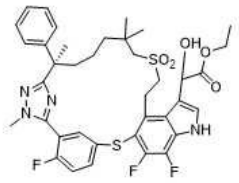
[4819] *에틸 2-하이드록시-2-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-17-일]아세테이트*



[4820]

[4821] 단계 B: 디클로로메탄(10 mL) 중 단계 A의 생성물(1.35 g, 2.07 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-옥소아세테이트(톨루엔 중 50%)(1 mL) 및 마그네슘 요오다이드(58 mg, 0.207 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물, 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(850 mg, 55 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.41분; 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 041).

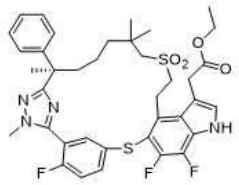
[4822] *에틸 2-하이드록시-2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트*



[4823]

[4824] 단계 C: 에탄올(15 mL) 중 단계 B의 생성물(850 mg, 1.13 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(250 mg)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 7시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물(370 mg, 43 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.39분; 순도: 87%(214 nm)(LC-MS 방법 030).

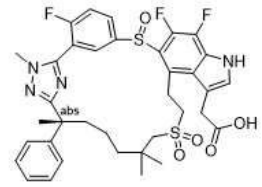
[4825] *에틸 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트*



[4826]

[4827] 단계 D. 디클로로메탄(5 mL) 중 단계 C 생성물(370 mg, 0.490 mmol)의 교반된 용액에 디포스포러스 테트라요오다이드(647 mg, 0.980 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 아르곤 분위기 하에 교반하고, 포화 나트륨 비술파이트(10 mL)로 급랭시키고, 디클로로메탄(10 mL) 및 포화 나트륨 비카르보네이트(10 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 에틸 악테에이트(acteate)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(325 mg, 90 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.21분; 순도: 71%(214 nm)(LC-MS 방법 030).

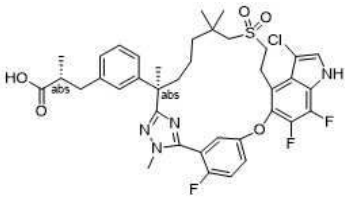
[4828] *화합물 326: 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-6-페닐-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산의 부분입체이성질체 2*



[4829]

[4830] 단계 E. 메틸 1-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]사이클로프로판카르복실레이트(**실시예 309**의 메틸 에스테르)와 단계 D의 생성물(370 mg, 0.5 mmol)을 교환하여, **실시예 310**의 단계 A, 이어서 **실시예 204**의 단계 F 및 단계 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(1.0 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 727 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.11분; 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 47).

[4831] **실시예 327. 2R)-3-[3-[(6R)-17-클로로-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



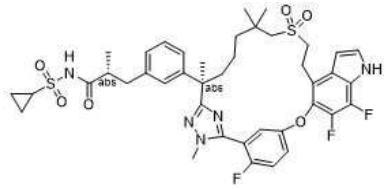
[4832]

[4833] 1,4-디옥산(5 mL) 및 테트라하이드로푸란(2.5 mL) 중 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 321**의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.136 mmol)의 교반된 용액에 1,3-디클로로-5,5-디메틸하이단토인(15 mg, 0.0746 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL)에 담그고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조질 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-17-클로로-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(70 mg)를 수득하고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[4834] 테트라하이드로푸란(1.5 mL), 메탄올(0.5 mL), 및 물(0.5 mL) 중 위의 조질 생성물(70 mg, 0.0908 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(11 mg, 0.454 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 5

mL로 급랭시키고, 하이드로클로라이드 산(1 M)을 사용하여 pH ~ 5-6으로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(화합물 327, 25 mg, 25 % 2 단계)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 757 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.53분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.41(s, 1H), 7.38-7.24(m, 3H), 7.16-7.13(m, 1H), 7.02-6.97(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.36-3.35(m, 2H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.24-3.17(m, 2H), 3.04-3.01(m, 1H), 2.90-2.86(m, 1H), 2.61-2.54(m, 2H), 2.24-2.16(m, 1H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.33-1.28(m, 3H), 1.15-1.10(m, 6H), 1.04(d, *J* = 4.0 Hz, 3H) ppm.

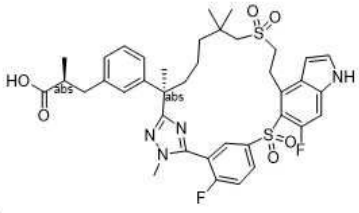
[4835] **실시예 328. (2R)-N-사이클로프로필술포닐-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로펜아미드**



[4836]

[4837] 디메틸포름아미드(6 mL) 중 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산(**실시예 200**, 200 mg, 0.277 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(530 mg, 2.77 mmol)의 교반된 용액에 4-디메틸아미노피리딘(254 mg, 2.08 mmol) 및 사이클로프로판 술폰아미드(502 mg, 4.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소 분위기 하에 16시간 동안 교반하고, 물(80 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 조질 생성물(110 mg)을 수득하고 이를 Prep-HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(화합물 328, 42 mg, 18 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 826 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.98분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.32(m, 3H), 7.24-7.20(m, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.68(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.30-3.18(m, 1H), 3.00-2.95(m, 1H), 2.92-2.76(m, 3H), 2.68-2.57(m, 2H), 2.22-2.12(m, 1H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.63-1.52(m, 1H), 1.38-1.21(m, 3H), 1.18-1.11(m, 6H), 1.10-1.03(m, 6H), 1.02-0.90(m, 4H) ppm

[4838] **실시예 329. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

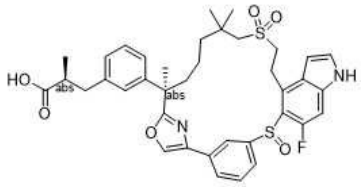


[4839]

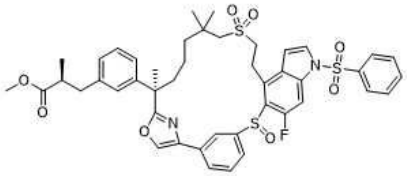
[4840] 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 320**의 단계 A 생성물)와 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트의 부분입체이성질체 2(**실시예 204**의 단계 F 생성물, 900 mg, 0.98 mmol)를 교환하여, **실시예 320**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 및 C)에

따라 표제 화합물(화합물 329, 241 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.90분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) : δ 8.37-8.34(m, 1H), 8.30(dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.99(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91-3.76(m, 5H), 3.59-3.38(m, 2H), 3.18-3.09(m, 2H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.64-2.56(m, 2H), 2.40-2.34(m, 1H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.61-1.41(m, 3H), 1.30-1.24(m, 4H), 1.20(s, 3H), 1.06-1.04(m, 3H) ppm.

[4841] **실시예 330. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-4-옥사-12λ6,24λ4-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

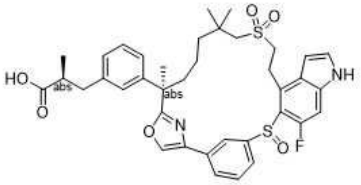
[4842] 

[4843] *메틸 (2S)-3-(3-((13R,Z)-4^6-플루오로-9,9,13-트리메틸-3,7,7-트리옥사이도-4^1-(페닐-술포닐)-4^{1}H-3,7-디티아-1(4,2)-옥사졸라-4(5,4)-인돌라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트의 부분입체이성질체 2*

[4844] 

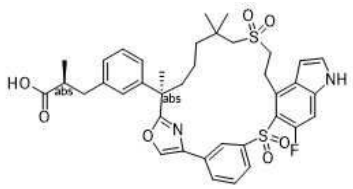
[4845] 단계 A: **실시예 192**의 단계 A에서 2-브로모-1-(5-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(중간체 140)과 2-브로모-1-(3-((4-브로모-6-플루오로-1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-일)티오)페닐)에탄-1-온(3.05 g, 5.24 mmol)을 교환하여, **실시예 192**의 단계 A, B, C, 이어서 **실시예 6**의 단계 B, C, D, 그런 다음 **실시예 204**의 단계 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(210 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 859 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.26분; 순도: 96%(254 nm)(LC-MS 방법 42).

[4846] *화합물 330. (S012978, REQ-00819). (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24-트리옥소-4-옥사-12λ6,24λ4-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2*

[4847] 

[4848] 단계 B: 위의 단계 A의 생성물(170 mg, 0.2 mmol)을 **실시예 46**의 단계 C 및 단계 H에 기재된 조건에 따라(이 순서대로) 탈보호 및 가수분해를 거쳐 표제 화합물(26 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 705 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.48분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01(s, 1H), 11.68(s, 1H), 8.65-8.63(m, 2H), 7.86(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.40-7.35(m 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.06-7.03(m, 3H), 6.92-6.90(s, 1H), 6.46-6.42(m, 1H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.32 -3.00(m, 3H), 2.88-2.81(m, 1H), 2.68-2.50(m, 2H), 2.30-2.20(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H), 1.80-1.70(m, 5H), 1.50-1.39(m, 3H), 1.26(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.09(d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm.

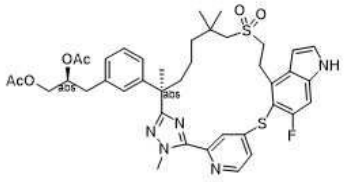
[4849] **실시예 331. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-6,10,10-트리메틸-12,12,24,24-테트라옥소-4-옥사-12λ6,24λ6-디티아-19,30-디아자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2,5(30),15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4850]

[4851] 메틸 (2S)-3-(3-((13R,Z)-4^{6}-플루오로-9,9,13-트리메틸-3,7,7-트리옥사이도-4^{1}-(페닐-술포닐)-4^{1}H-3,7-디티아-1(4,2)-옥사졸라-4(5,4)-인돌라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-13-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(**실시예 330**의 단계 A 생성물, 40 mg)를 **실시예 320**의 단계 B에 기재된 반응 조건을 거친 후, **실시예 46**의 단계 C 및 F에 기재된 조건을 거쳐(이 순서대로) 표제 화합물(화합물 331, 0.9 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.49분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 40).

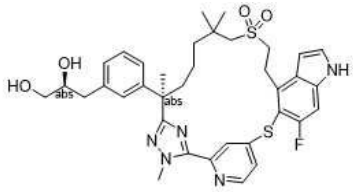
[4852] **실시예 332. (2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트**



[4853]

[4854] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 137-15, 2 g, 3.68 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 1.75 g, 4.42 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A - C, 이어서 **실시예 301**의 단계 B의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 332, 360 mg)을 백색 고체로 제조하였다. LC-MS: MS(ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.81분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.52(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.45-7.43(m, 1H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.97(s, 1H), 6.75(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.18-5.12(m, 1H), 4.30(s, 3H), 4.22-4.18(m, 1H), 3.96-3.91(m, 1H), 3.77-3.71(m, 2H), 3.22-3.19(m, 2H), 2.84(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.03-1.97(m, 4H), 1.91(s, 3H), 1.72-1.65(m, 4H), 1.39-1.15(m, 4H), 1.11(s, 3H), 0.96(s, 3H) ppm.

[4855] **실시예 333. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**

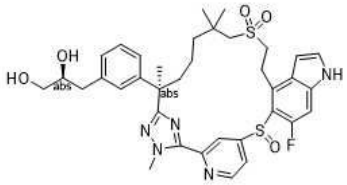


[4856]

[4857] 테트라하이드로푸란(0.5 mL) 중 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-

1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 332**, 15 mg, 0.0193 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드(0.1 mL, 0.1 mmol, 물 중 1 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 1M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(화합물 333, 9.6 mg, 72%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.90분; 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.42(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.95-6.93(m, 1H), 6.73(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.27(s, 3H), 3.77-3.66(m, 3H), 3.47-3.40(m, 2H), 3.19-3.15(m, 2H), 2.75-2.71(m, 1H), 2.64-2.54(m, 3H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.71-1.63(m, 4H), 1.34-1.17(m, 4H), 1.11(s, 3H), 0.93(s, 3H) ppm.

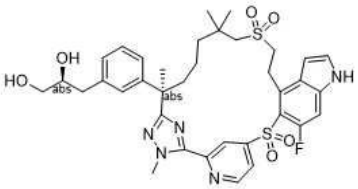
[4858] **실시예 334. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올의 부분입체이성질체 2**



[4859]

[4860] 실시예 204의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 332,** 100 mg, 0.129 mmol)를 교환하여, 실시예 204의 단계 E, F, 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 334, 5.3 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 키랄 SFC 분리를 다음 조건 하에 단계 F의 생성물 정제에 첨가하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IH 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(+ 메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 55/45; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 7분; 샘플 용액: 20 ml 메탄올에 40 mg 용해; 주입 부피: 3 ml. LC-MS: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.77분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.99-8.60(m, 2H), 7.40(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.04(m, 6H), 6.58-6.52(m, 1H), 4.31(s, 3H), 3.77-3.58(m, 3H), 3.48-3.40(m, 3H), 3.19-3.03(m, 2H), 2.85-2.71(m, 1H), 2.65-2.44(m, 2H), 1.87-1.67(m, 4H), 1.60-1.40(m, 4H), 1.38-1.06(m, 7H) ppm

[4861] **실시예 335. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**

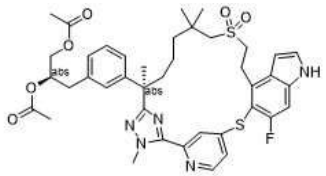


[4862]

[4863] 실시예 204의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-

노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 332,** 100 mg, 0.129 mmol)를 교환하여, 실시예 204의 단계 E, 이어서 실시예 180의 단계 C, 및 실시예 6의 단계 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 335, 4.1 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.82분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.98(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 8.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.16(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 3H), 6.73(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.26(s, 3H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.74-3.70(m, 2H), 3.55-3.39(m, 4H), 320-3.10(m, 2H), 2.78-2.74(m, 1H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.37-2.29(m, 1H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.67-1.55(m, 2H), 1.50-1.40(m, 2H), 1.24(s, 3H), 1.17(s, 3H) ppm.

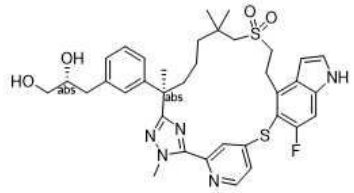
[4864] **실시예 336. 화합물 336A [(2R)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트**



[4865]

[4866] 및

[4867] **화합물 336B. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**



[4868]

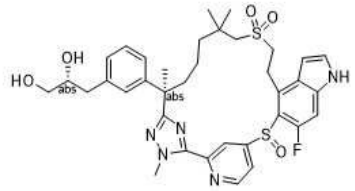
[4869] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(중간체 137-16, 3 g, 5.52 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 3.9 g, 7.24 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 단계 A - C, 이어서 실시예 301의 단계 B의 반응 절차 순서에 따라 화합물 336A(337 mg, 백색 고체) 및 화합물 336B(19 mg, 백색 고체)를 수득하였다. 탈보호하여 생성된 화합물 336B는 실시예 301의 상응하는 단계 B에서 토실 하이드라진에 의해 유발된다.

[4870] 화합물 336A: LC-MS: MS(ESI): 776 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.18분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68(brs, 1H), 7.42(d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.92(m, 3H), 6.72(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.28(s, 3H), 4.19(dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 3.92(dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.65(m, 2H), 3.24-3.11(m, 2H), 2.89-2.73(m, 2H), 2.65-2.51(m, 2H), 2.05-1.96(m, 4H), 1.88(s, 3H), 1.73-1.62(m, 4H), 1.36-1.28(m, 1H), 1.23-1.15(m, 1H), 1.09(s, 3H), 1.05-0.98(m, 1H), 0.94(s, 3H), 0.91-0.82(m, 1H) ppm.

[4871] 화합물 336B: LC-MS: MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.00분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.66(brs, 1H), 7.43(d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 2H), 6.94(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 3.77-3.68(m, 2H), 3.48-3.39(m, 2H), 3.21-3.12(m, 2H),

2.75(dd, *J* = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65-2.51(m, 3H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.74-1.62(m, 4H), 1.35-1.15(m, 4H), 1.11(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.90-0.83(m, 1H) ppm.

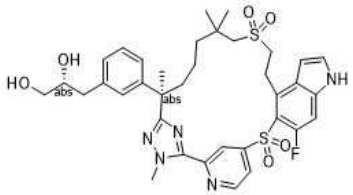
[4872] **실시예 337. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올의 부분입체이성질체 2**



[4873]

[4874] 실시예 204의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D의 생성물)와 [(2R)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 336A,** 370 mg, 0.477 mmol)를 교환하여, **실시예 204**의 단계 E, F, 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 337, 2.3 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 키랄 SFC 분리를 다음 조건 하에 단계 F의 정제 단계에 첨가하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: IH 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(+ 메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 50/50; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 5.6분; 샘플 용액: 30 ml 메탄올에 100 mg 용해; 주입 부피: 2 ml. LC-MS: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.88분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.49(m, 3H), 7.42(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.00(m, 5H), 6.62-6.56(m, 1H), 4.32(s, 3H), 3.83-3.36(m, 6H), 3.19-3.00(m, 2H), 2.90-2.37(m, 3H), 1.85-1.70(m, 4H), 1.59-0.96(m, 11H) ppm.

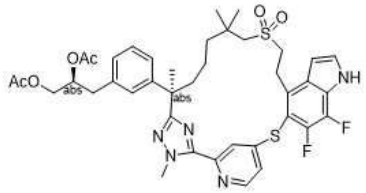
[4875] **실시예 338. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**



[4876]

[4877] 실시예 204의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 D 생성물)와 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 336A,** 370 mg, 0.477 mmol)를 교환하여, 실시예 204의 단계 E, 이어서 실시예 180의 단계 C, 및 실시예 6의 단계 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 338, 2.1 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분; 순도: 90%(254 nm)(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.98(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 8.03(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.14(m, 1H), 7.09-6.98(m, 3H)(m, 3H), 6.72(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.26(s, 3H), 3.94-3.84(m, 1H), 3.76-3.65(m, 2H), 3.60-3.35(m, 4H), 3.20-3.16(m, 2H), 2.76(dd, *J* = 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.59(dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.40-2.30(m, 1H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.69-1.38(m, 4H), 1.24(s, 3H), 1.18(s, 3H) ppm.

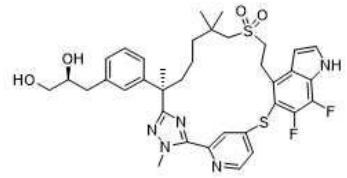
[4878] **실시예 339. [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트**



[4879]

[4880] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)프로판-1,2-디일 디아세테이트(중간체 137-15, 2 g, 3.68 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-8, 1.83 g, 4.42 mmol)를 교환하여, 실시예 6에 대해 기재된 단계 A - C, 이어서 실시예 301의 단계 B의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 339, 450 mg, 백색 고체)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 794 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.10분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.53(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77-7.65(m, 1H), 7.45-7.43(m, 2H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 3H), 6.78(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.11(m, 1H), 4.28(s, 3H), 4.19-4.15(m, 1H), 3.93-3.89(m, 1H), 3.72-3.63(m, 2H), 3.20-3.15(m, 2H), 2.82(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69-2.62(m, 2H), 2.07-1.96(m, 4H), 1.89-1.87(m, 3H), 1.73-1.62(m, 4H), 1.32-1.16(m, 4H), 1.12(s, 3H), 0.94(s, 3H) ppm.

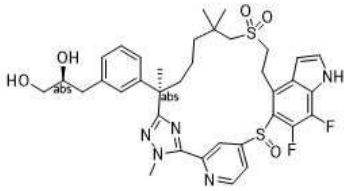
[4881] **실시예 340. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**



[4882]

[4883] 테트라하이드로푸란(0.5 mL) 중 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 339**, 15 mg, 0.0189 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(0.1 mL, H_2O 중 1 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 상을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(화합물 340, 9.2 mg, 69%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 710 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.92분; 순도: 98%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.53(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68(brs, 1H), 7.448-7.42(m, 2H), 7.12(t, *J* = 16 Hz, 1H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.94(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78(t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 3.75-3.65(m, 3H), 3.48-3.37(m, 2H), 3.18-3.15(m, 2H), 2.76-2.70(m, 2H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.75-1.67(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.28-1.19(m, 4H), 1.14(s, 3H), 0.94(s, 3H) ppm.

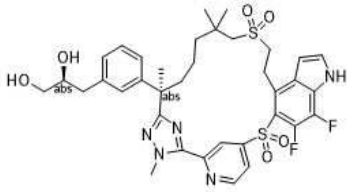
[4884] **실시예 341. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올의 부분입체이성질체 2**



[4885]

[4886] 실시예 204의 단계 F에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-19-(p-톨릴술포닐)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(실시예 204의 단계 E 생성물)와 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 339**, 370 mg, 0.477 mmol)를 교환하여, 실시예 204의 단계 F 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 341, 2.3 mg)을 백색 고체로 수득하였다. 키랄 SFC 분리를 다음 조건 하에 단계 F의 정제 단계에 첨가하였다: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: AS 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/메탄올(+ 메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 70/30; 유속: 100 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 4.7분; 샘플 용액: 메탄올 15 ml에 35 mg 용해; 주입 부피: 1 ml. LC-MS: MS(ESI): 726 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.80분; 순도: 97%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.70(m, 2H), 7.44(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26-6.88(m, 5H), 6.62(s, 1H), 4.30(s, 3H), 3.79-3.56(m, 3H), 3.48-3.37(m, 3H), 3.17-3.05(m, 2H), 2.78-2.72(m, 1H), 2.62-2.37(m, 2H), 1.82-1.68(m, 4H), 1.63-1.38(m, 4H), 1.35-1.00(m, 7H) ppm.

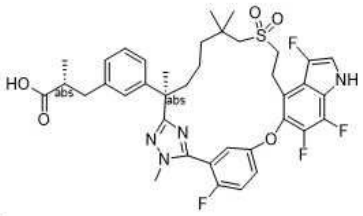
[4887] **실시예 342. 2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판-1,2-디올**



[4888]

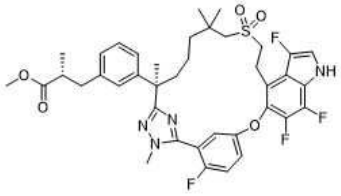
[4889] 실시예 320의 단계 A에서 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 319**의 단계 A 생성물)와 [(2S)-2-아세톡시-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로필] 아세테이트(**실시예 339**, 120 mg, 0.15 mmol)를 교환하여, 실시예 320의 단계 A, 이어서 실시예 180의 단계 C 및 E의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 342, 10.1 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 742 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.85분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 012). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57(s, 1H), 9.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.02(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.13-7.09(m, 2H), 7.01(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93(d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.72(d, *J* = 2Hz, 1H), 4.18(s, 3H), 3.77-3.70(m, 1H), 3.57-3.39(m, 3H), 3.30-3.02(m, 4H), 2.72-2.68(m, 1H), 2.46-2.42(m, 1H), 2.35-2.29(m, 1H), 1.77-1.58(m, 5H), 1.50-1.30(m, 4H), 1.21(s, 3H), 1.06(s, 3H) ppm.

[4890] **실시예 345. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-테트라플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4891]

[4892] *메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-테트라플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트*

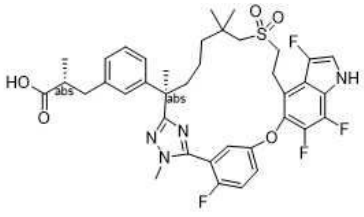


[4893]

[4894] 단계 A: 아세토니트릴(8 mL) 및 피리딘(4 mL) 중 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(실시예 321의 단계 A 생성물, 400 mg, 0.54 mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 Selectfluor™(385 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 N 염산(10 ml), 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제한 후, 분취용 키랄 SFC 정제로 정제하여 표제 화합물(27 mg, 6.6 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 755 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 2.09분; 순도: 99%(254 nm)(LC-MS 방법 47).

[4895] SFC 정제 조건: 기기: SFC-150(Waters); 컬럼: (R,R)-WHELK 20 * 250 mm, 10 μm; 컬럼 온도: 35℃; 이동상: 이산화탄소/에탄올(+ 메탄올 중 7M 암모니아 0.2%) = 75/25; 유속: 120 g/분; 배압: 100 bar; 검출 파장: 214 nm; 순환 시간: 8.94분; 샘플 용액: 30 ml 에탄올에 100 mg 용해. 주입 부피: 4.5 ml.

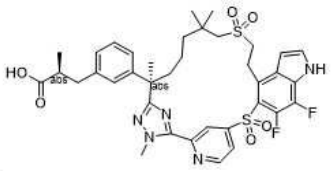
[4896] *화합물 345. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-17,21,22,28-테트라플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산*



[4897]

[4898] 단계 B: 테트라하이드로푸란(0.9 mL), 메탄올(0.3 mL), 및 물(0.3 mL) 중 단계 A의 생성물(27 mg, 0.0358 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(7.5 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 6으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 동결 건조시켜 표제 화합물(15 mg, 57 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 741 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.65분; 순도: >99%(214 nm)(LC-MS 방법 030). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.30(m, 3H), 7.24(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04-6.97(m, 3H), 3.85(d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.40-3.23(m, 4H), 3.14-3.11(m, 1H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.55-2.50(m, 2H), 2.13-2.08(m, 1H), 1.89-1.80(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.41-1.27(m, 3H), 1.13-1.06(m, 7H), 1.03(d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

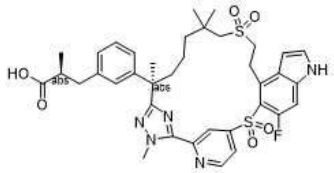
[4899] **실시예 346. (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4900]

[4901] 실시예 320의 단계 A에서 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 319**의 단계 A 생성물)과 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 267**의 단계 A 생성물, 200 mg, 0.272 mmol)를 교환하여, **실시예 320**의 단계 A, 이어서 실시예 180의 단계 C 및 E의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 346, 18 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 754 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.99분; 순도: 99%(214 nm)(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.02(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 6.99-6.90(m, 2H), 6.72(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.19(s, 3H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.55-3.42(m, 2H), 3.20-3.07(m, 3H), 2.90-2.82(m, 1H), 2.58-2.53(m, 2H), 2.33-2.25(m, 1H), 1.78-1.67(m, 4H), 1.63-1.56(m, 1H), 1.47-1.33(m, 3H), 1.20(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.98(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

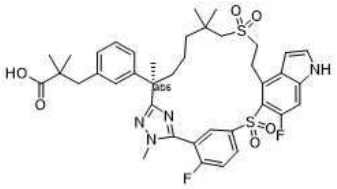
[4902] **실시예 347. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4903]

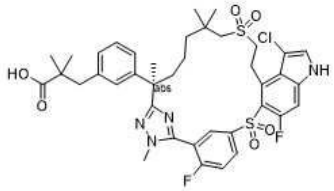
[4904] **실시예 204**의 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 19.6 g, 49.52 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 이어서 **실시예 180**의 단계 C 및 E의 반응 절차 순서를 사용하여 표제 화합물(화합물 347, 0.74 g, 백색 고체)을 제조하였다. (참고: **실시예 204**의 상응하는 단계 E 생성물의 2.78 g만 사용됨). LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.96분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10(brs, 1H), 11.84(s, 1H), 9.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.01(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.59(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.97(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 4.18(s, 3H), 3.89-3.75(m, 1H), 3.65-3.52(m, 1H), 3.52-2.43(m, 1H), 3.24-3.12(m, 3H), 2.93-2.79(m, 1H), 2.67-2.52(m, 2H), 2.35-2.24(m, 1H), 1.83-1.68(m, 4H), 1.61-1.46(m, 2H), 1.42-1.28(m, 2H), 1.19(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.98(d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm.

[4905] **실시예 348. 화합물 348A. 3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



[4906]

[4907] **화합물 348B. 3-[3-[(6R)-17-클로로-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**



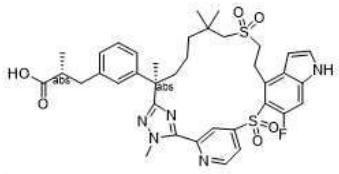
[4908]

[4909] **실시예 204**의 단계 A에서 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 6.70 g, 13.4 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 E, 이어서 **실시예 320**의 단계 B 및 C의 반응 절차 순서에 따라 화합물 348A(6.6 mg, 백색 고체) 및 화합물 348B(5.8 mg, 백색 고체)를 수득하였다.

[4910] 화합물 348A: LC-MS: MS(ESI): 767 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.96분(LC-MS 방법 42). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.37-8.34(m, 1H), 8.30(dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.20(d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.95(m, 3H), 6.73(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.80(m, 5H), 3.56-3.39(m, 2H), 3.19-3.09(m, 2H), 2.79(s, 2H), 2.37-2.40(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.59-1.40(m, 3H), 1.31-1.20(m, 7H), 1.08-1.06(m, 6H) ppm.

[4911] 화합물 348B: LC-MS: MS(ESI): 801 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.00분(LC-MS 방법 42). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41-8.34(m, 2H), 7.63(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.25(d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.97(m, 3H), 4.26-3.84(m, 2H), 3.84(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.48-3.39(m, 2H), 3.26-3.13(m, 2H), 2.79(s, 2H), 2.41-2.38(m, 1H), 1.90-1.88(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.63-1.45(m, 3H), 1.33-1.22(m, 7H), 1.08-1.06(m, 6H) ppm.

[4912] **실시예 349. (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

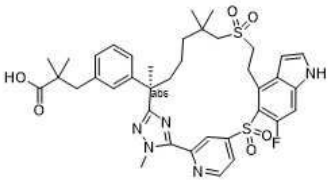


[4913]

[4914] **실시예 204**의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 D 생성물)와 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 231**의 단계 A 생성물, 0.38 g, 0.52 mmol)를 교환하여, **실시예 204**의 단계 E, 이어서 **실시예 180**의 단계 C 및 F의 반응 절차 순서에 따라 화합물 349(35 mg, 백색 고체)를

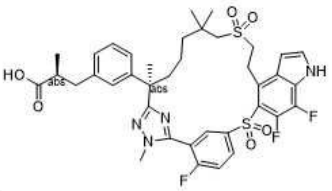
수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 2.07분(LC-MS 방법 016). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.98(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.03(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.26(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08-6.92(m, 3H), 6.72(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.28(s, 3H), 3.94-3.80(m, 1H), 3.78-3.67(m, 1H), 3.54-3.38(m, 2H), 3.17(s, 2H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.35-2.22(m, 1H), 1.96-1.82(m, 1H), 1.74(s, 4H), 1.58-1.35(m, 3H), 1.23-1.19(m, 6H), 1.07(d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

[4915] **실시예 350. 3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**

[4916] 

[4917] **실시예 204**의 단계 A에서 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 2.00 g, 4.01 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 1.91 g, 4.81 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 C, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, **실시예 204**의 단계 E, 및 마지막으로 **실시예 320**의 단계 B 및 C의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 350, 64 mg, 백색 고체)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 750 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 2.00분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15(brs, 1H), 11.84(brs, 1H), 9.04(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.01(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.41(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.10(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.95-6.90(m, 2H), 6.64(s, 1H), 4.18(s, 3H), 3.89-3.73(m, 1H), 3.64-3.51(m, 1H), 3.50-3.43(m, 1H), 3.25-3.19(m, 1H), 3.19-3.06(m, 2H), 2.72(s, 2H), 2.28-2.17(m, 1H), 1.81-1.62(m, 4H), 1.60-1.42(m, 2H), 1.40-1.27(m, 2H), 1.18(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.03-0.98(m, 6H) ppm.

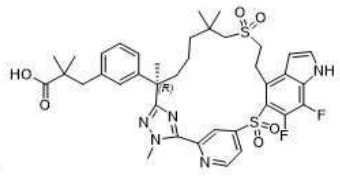
[4918] **실시예 351. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**

[4919] 

[4920] **실시예 204**의 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-16, 1.00 g, 1.79 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 D, 이어서 **실시예 320**의 단계 A, B 및 C의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(30 mg, 백색 고체)을 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 771 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, CH_3OD) δ 8.39-8.30(m, 2H), 7.64(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.81(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.85-3.73(m, 5H), 3.54-3.45(m, 2H), 3.18-3.08(m, 2H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.41-2.33(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.72(s,

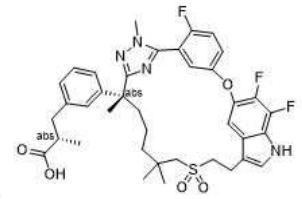
3H), 1.62-1.53(m, 2H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.27(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.05(d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm

[4921] **실시예 352. 3-[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2,2-디메틸-프로판산**

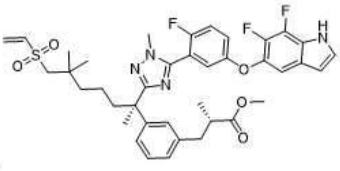
[4922] 

[4923] **실시예 204**의 단계 A에서 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1)와 메틸 (R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트(중간체 137-13, 1.30 g, 2.61 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-9, 1.4 g, 3.39 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 A 내지 C, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, **실시예 180**의 단계 C, 및 마지막으로, **실시예 6**의 단계 F**(에스테르의 가수분해 및 메탄술포닐 인돌의 탈보호의 경**우)의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 352, 9 mg, 백색 고체)을 수득하였다. **실시예 204**의 상응하는 단계 B에서 2.4 당량의 메탄술포닐 클로라이드를 사용하여 인돌의 메실레이트 보호를 동시에 완료하였다. LC-MS: MS(ESI): 768 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm). 체류 시간: 2.04분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 7.98(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.97(m, 2H), 6.87(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.17(s, 3H), 3.71-3.66(m, 2H), 3.19-3.10(m, 2H), 2.62(s, 2H), 2.33-2.21(m, 1H), 2.00-1.97(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.45-1.35(m, 2H), 1.35-1.20(m, 4H), 1.18(s, 3H), 1.11(s, 3H), 0.94-0.88(m, 6H) ppm.

[4924] **실시예 353. (2S)-2-메틸-3-[3-[(12R)-6,25,26-트리플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-18,18-디옥소-2-옥사-18λ6-티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]프로판산**

[4925] 

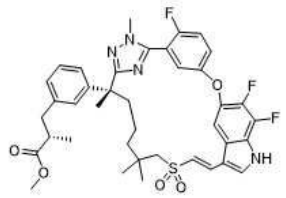
[4926] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*

[4927] 

[4928] 단계 A: **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 0.70 g, 1.44 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-17, 0.74 g, 1.59 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 B)에 따라 표제 화합물(0.69 g)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 737

m/z [M+H]$^+$, 순도: 97%(214 nm), 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 040).

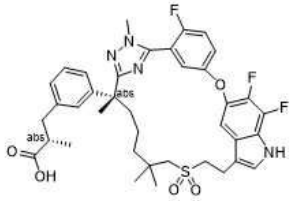
[4929] *메틸 (2S)-2-메틸-3-[3-[(12R,19E)-6,25,26-트리플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-18,18-디옥소-2-옥사-18λ6-티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,19,21,24,27-데카엔-12-일]페닐]프로파노에이트*



[4930]

[4931] 단계 B: 디메틸포름아미드(315 mL) 및 디메틸 술폭사이드(35 mL) 중 단계 A의 생성물(350 mg, 0.475 mmol)의 교반된 용액에 구리(II) 아세테이트(156 mg, 0.86 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(21 mg, 0.095 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(24 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(75 mg, 20 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 735 *m/z* [M+H]$^+$, 순도: 92%(254 nm), 체류 시간: 1.86분(LC-MS 방법 003).

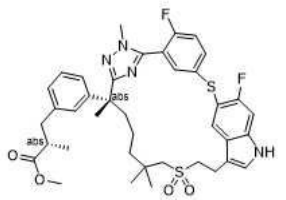
[4932] *화합물 353: (2S)-2-메틸-3-[3-[(12R)-6,25,26-트리플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-18,18-디옥소-2-옥사-18λ6-티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]프로판산*



[4933]

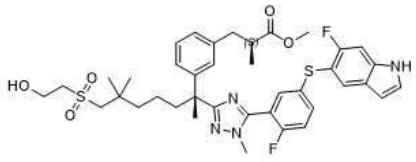
[4934] 단계 C: 메틸 (2R)-3-[3-[22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 6**의 단계 C 생성물)와 이 실시예의 단계 B의 생성물을 교환하여, **실시예 6**에 기재된 반응 절차 순서(단계 D 및 F)에 따라 표제 화합물(50 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* [M+H]$^+$, 순도: 96%(254 nm), 체류 시간: 1.93분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.44(m, 1H), 7.38(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32(dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.12(t, *J* = 7.8 Hz, 1H),7.03-6.97(m, 3H), 6.80(dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.81(d, *J* = 2.4Hz, 3H), 3.50-3.38(m, 1H), 3.30-3.15(d, m, 3H), 2.98-2.89(m, 1H), 2.63-2.50(m, 2H), 2.40(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.22-2.13(m, 1H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.89-1.80(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.30-1.20(m, 1H), 1.16-0.98(m, 11H), 0.89-0.67(m, 1H) ppm.

[4935] **실시예 354. 메틸 (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-디플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-18,18-디옥소-2,18λ6-디티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트**



[4936]

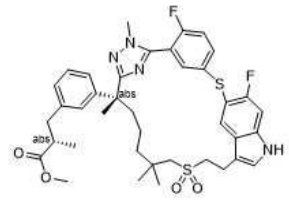
[4937] *메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(5-(2-플루오로-5-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[4938]

[4939] 단계 A: 에탄올(20 mL) 중 메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 A 생성물, 1.50 g, 1.80 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(10%, 50% 습식, 500 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 수소 하에 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(15 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축하여 표제 화합물(1.10 g, 66 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 34).

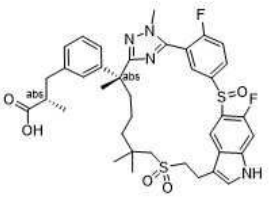
[4940] *화합물 354. 메틸 (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-디플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-18,18-디옥소-2,18λ6-디티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[4941]

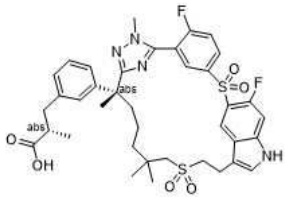
[4942] 단계 B: **실시예 204**의 단계 B에서 메틸 (S)-3-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 A 생성물)와 이 실시예의 단계 A의 생성물(1100 mg, 1.46 mmol)을 교환하여, **실시예 204**의 단계 B, 이어서 **실시예 353**의 단계 B, 그런 다음 **실시예 204**의 단계 D의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(35 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.81분(LC-MS 방법 43). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.74-7.66(m, 1H), 7.34-7.26(m, 1H), 7.19(t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.17-7.10(m, 2H), 7.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.92(m, 2H), 3.75(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.55(s, 3H), 3.28-3.23(m, 3H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.70-2.60(m, 2H), 2.47(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.22-2.09(m, 2H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.37-1.21(m, 3H), 1.18-1.00(m, 11H) ppm.

[4943] **실시예 355. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-디플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-2,18,18-트리옥소-2λ4,18λ6-디티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2**



[4944]

[4945] 및 **화합물 355B. (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-디플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-2,2,18,18-테트라옥소-2λ6,18λ6-디티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



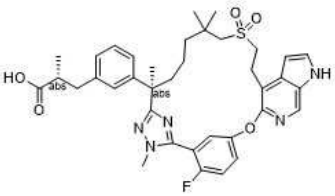
[4946]

[4947] **실시예 204**의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 D 생성물)와 메틸 (2S)-3-[3-[(12R)-6,26-디플루오로-9,12,16,16-테트라메틸-18,18-디옥소-2,18λ6-디티아-9,10,23,29-테트라자펜타사이클로[19.5.2.13,7.18,11.024,28]트리아콘타-1(26),3,5,7(30),8(29),10,21,24,27-노나엔-12-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 354**, 32 mg, 0.0435 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 E, F 및 H의 반응 절차 순서에 따라 2개 표제 화합물의 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물을 역상 분취용 HPLC로 분리하여 첫번째 용리액인 화합물 355A(12 mg, 백색 고체), 및 두번째 용리액인 화합물 355B(2.5 mg, 백색 고체)를 수득하였다.

[4948] 화합물 355A: LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.50분(LC-MS 방법 15). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.04(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99-7.90(m, 2H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.21-7.09(m, 2H), 7.10-6.97(m, 3H), 3.79(d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.38(m, 1H), 3.28-3.18(m, 3H), 2.97-2.78(m, 2H), 2.68-2.52(m, 3H), 2.31-2.17(m, 1H), 1.97-1.89(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.45-1.28(m, 4H), 1.21-1.09(m, 7H), 1.10-1.04(m, 4H) ppm.

[4949] 화합물 355B: LC-MS: MS(ESI): 753 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm). 체류 시간: 1.53분(LC-MS 방법 24). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.42(m, 1H), 8.34(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.99(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.17(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.96(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.45-3.35(m, 3H), 3.00-2.90(m, 2H), 2.79(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.62-2.54(m, 2H), 2.33-2.06(m,1H), 1.92-1.86(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.51-1.42(m, 1H), 1.40-1.29(m, 4H), 1.20-1.15(, 7H), 1.10-1.00(m, 4H) ppm.

[4950] **실시예 356. (2R)-3-[3-[(6R)-28-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,22,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**

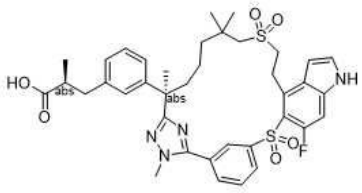


[4951]

[4952] 단계 A: **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 1.53 g, 3.16 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-18, 1.20 g, 3.16 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D 및 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 356, 29 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 688 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.44분(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.31(s, 1H), 7.61-7.58(m, 1H), 7.39(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.19-7.08(m, 3H), 7.05(s, 1H), 7.01(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87-3.85(m, 3H), 3.49-

3.46(m, 2H), 3.41-3.37(m, 2H), 2.97-2.92(m, 2H), 2.72-2.56(m, 3H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.61-1.55(m, 1H), 1.40-1.29(m, 1H), 1.25-1.16(m, 2H), 1.08-1.07(m, 6H), 1.01(s, 3H) ppm.

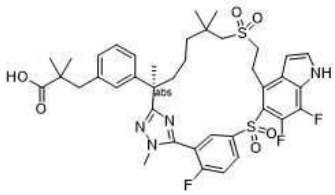
[4953] **실시예 357. (2S)-3-[3-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4954]

[4955] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76)와 메틸 3-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)술피닐)벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-13, 897 mg, 1.66 mmol)를 교환하여, **실시예 204**의 단계 A, B, C, D, E, 이어서 **실시예 320**의 단계 B, 그런 다음 **실시예 204**의 단계 G 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 357, 14 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.52분(LC-MS 방법 034). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 1H), 8.28(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.42(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.14(m, 1H), 7.10(s, 1H), 7.06(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.84-3.78(m, 2H), 3.59-3.54(m, 1H), 3.42-3.38(m, 1H), 3.22-3.14(m, 2H), 2.96-2.92(m, 1H), 2.67-2.58(m, 2H), 2.41-2.36(m, 1H), 1.93-1.87(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.62-1.55(m, 2H), 1.49-1.42(m, 1H), 1.33-1.30(m, 4H), 1.23(s, 3H), 1.09(d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

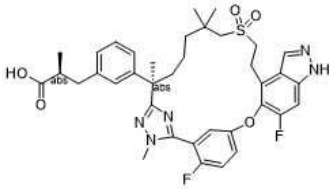
[4956] **실시예 358. 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4957]

[4958] **실시예 320**의 단계 A에서 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 319**의 단계 A 생성물)와 메틸 2,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 279**의 단계 A 생성물, 280 mg, 0.365 mmol)를 교환하여, **실시예 320**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A, B 및 C)에 따라 표제 화합물(화합물 358, 35 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm). 체류 시간: 1.87분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.40-8.30(m, 2H), 7.66(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.12(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.01(m, 2H), 6.96(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 3.85-3.70(m, 5H), 3.56-3.40(m, 2H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.78(s, 2H), 2.39-2.34(m, 1H), 1.86(t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.60-1.50(m, 2H), 1.46-1.40(m, 1H), 1.32-1.25(m, 4H), 1.20(s, 3H), 1.07(s, 6H) ppm.

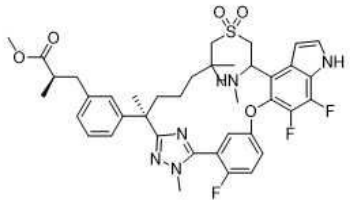
[4959] **실시예 359. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,18,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[4960]

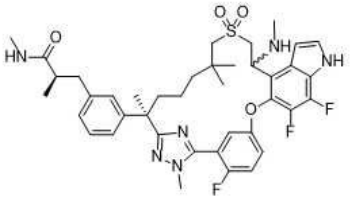
[4961] 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 0.8 g, 1.65 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-19, 0.6 g, 1.65 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D, 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(화합물 359, 3 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 706 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.34분; 순도: 96%(254 nm)(LC-MS 방법 40). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.46-7.27(m, 3H), 7.18-7.09(m, 2H), 7.03-6.91(m, 3H), 3.82(s, 3H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.02-2.87(m, 2H), 2.71(d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.64-2.49(m, 2H), 2.20-2.07(m, 1H), 1.83-1.73(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.41-1.24(m, 3H), 1.21-1.11(m, 2H), 1.09-0.97(m, 10H) ppm.

[4962] **실시예 360. 화합물 360A. 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-14-(메틸아미노)-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로파노에이트**



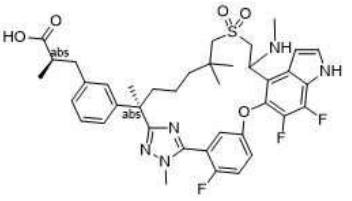
[4963]

[4964] 및 **360B, 360C, (2R)-N,2-디메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-14-(메틸아미노)-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로펜아미드의 부분입체이성질체 1 및 2**



[4965]

[4966] 및 **360D. (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-14-(메틸아미노)-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[4967]

[4968] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 200**의 단계 C 생성물, 100 mg,

0.131 mmol)의 교반된 용액에 메틸아민의 수용액(물 중 40 wt. %)(15 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL)에 담그고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC로 정제하고 분리하였다. 첫번째 용리액을 화합물 360D(10 mg, 10 %, 백색 고체)로 지정하였고, 두번째 용리액을 화합물 360B(5.0 mg, 5%, 백색 고체)로 지정하였다, 세번째 용리액을 화합물 360C(4.8 mg, 4.8 %)로 지정하였고 네번째 용리액을 화합물 360A(10 mg, 10 %, 백색 고체)로 지정하였다.

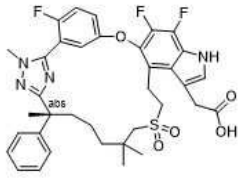
[4969] 화합물 360D: LC-MS: MS(ESI): 752 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.49분; 순도: 95%(154 nm)(LC-MS 방법 44). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.52(m, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.12-7.04(m, 2H), 6.97-6.95(m, 2H), 6.91(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 3.81-3.79(m, 3H), 3.74-3.71(m, 1H), 3.56-3.35(m, 2H), 3.24-3.19(m, 1H), 2.93-2.86(m, 2H), 2.58-2.46(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.79-1.75(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.45-1.35(m, 2H), 1.20-1.11(m, 2H), 1.08-0.98(m, 9H) ppm.

[4970] 화합물 360B: LC-MS: MS(ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.16분; 순도: 97%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.59-52(m, 1H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.12-7.06(m, 2H), 6.97-6.91(m, 2H), 6.80(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.79-3.75(m, 4H), 3.63-3.57(m, 1H), 3.44-3.39(m, 1H), 3.25-3.19(m, 1H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.59-2.46(m, 6H), 2.38(s, 3H), 2.18-2.13(m, 1H), 1.88-1.83(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.33-1.28(m, 2H), 1.21-1.14(m, 2H), 1.09-1.06(m, 6H), 0.96(s, 3H) ppm.

[4971] 화합물 360C: LC-MS: MS(ESI): 765 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.16분; 순도: 94%(214 nm)(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50(m, 1H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.11-7.07(m, 2H), 6.98-6.87(m, 3H), 6.83(m, 1H), 3.80(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.73-7.69(m, 1H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.13-3.10(m, 1H), 2.89(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.82-2.77(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.50-2.44(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.15-2.11(m, 1H), 1.80-1.75(m, 1H), 1.68-1.61(m, 4H), 1.38-1.28(m, 2H), 1.17-1.15(m, 2H), 1.03-0.97(m, 9H) ppm.

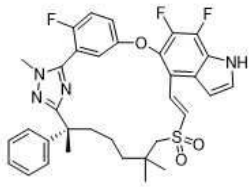
[4972] 화합물 360A: LC-MS: MS(ESI): 766 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.59분; 순도: 95%(214 nm)(LC-MS 방법 44). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50(m, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.14-7.05(m, 2H), 6.96-6.84(m, 4H), 3.81(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.74-3.71(m, 1H), 3.55-3.46(m, 4H), 3.26-3.15(m, 1H), 2.91(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.81-2.76(m, 1H), 2.62-2.53(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.78-1.60(m, 5H), 1.44-1.39(m, 2H), 1.16-1.13(m, 2H), 1.03-0.98(m, 9H) ppm.

[4973] **실시예 361. 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산**



[4974]

[4975] *(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-6-페닐-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔 12,12-디옥사이드*

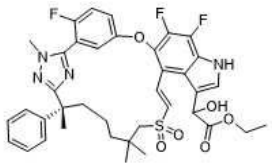


[4976]

[4977] 단계 A: **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이

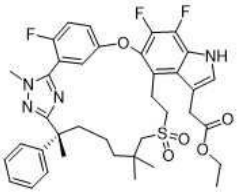
드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 1.70 g, 4.42 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 2.64 g, 4.86 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 C)에 따라 표제 화합물(0.97 g)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 635 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm), 체류 시간: 2.12분(LC-MS 방법 004).

[4978] *에틸 2-하이드록시-2-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-17-일]아세테이트*

[4979] 

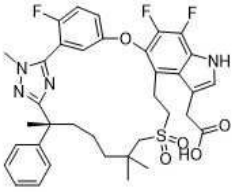
[4980] 단계 B: 디클로로메탄(6 mL) 중 단계 A의 생성물(400 mg, 0.544 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-옥소아세테이트(톨루엔 중 50%)(2 mL) 및 마그네슘 요오다이드(7.5 mg, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 4일 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(10 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(170 mg, 42%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 91%(214 nm), 체류 시간: 1.73분(LC-MS 방법 004)

[4981] *에틸 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트*

[4982] 

[4983] 단계 C: 테트라하이드로푸란(4 mL) 및 에탄올(4 mL) 중 단계 B의 생성물(150 mg, 0.204 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(50 mg)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(10 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 10 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 723 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 99%(214 nm), 체류 시간: 1.78분(LC-MS 방법 004).

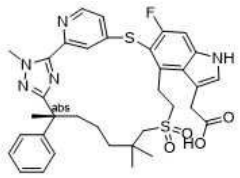
[4984] *화합물 361. 2-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산*

[4985] 

[4986] 단계 D: 테트라하이드로푸란(1.5 mL), 메탄올(0.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 단계 C의 생성물(15 mg, 0.021 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(4.4 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서

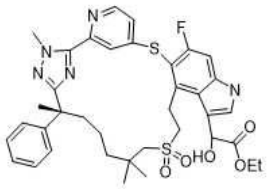
16시간 동안 교반한 다음, 1N 염산을 사용하여 pH ~ 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(10 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올로 용리)로 정제하여 표제 화합물(6.1 mg, 42 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 695 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.50(dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.24-7.10(m, 8H), 3.96(s, 2H), 3.89(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.43-3.36(m, , 3H), 3.23-3.14(m, 1H), 3.05-1.95(m, 2H), 2.25-2.12(d, 1H), 1.92-1.80(m, 1H), 1.72-1.64(m, 4H), 1.40-1.33(m, 3H), 1.14(s, 3H), 1.09(s, 3H) ppm.

[4987] **실시예 362. 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산**



[4988]

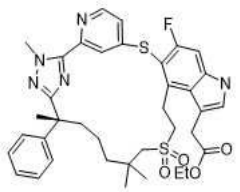
[4989] *에틸 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]-2-하이드록시-아세테이트*



[4990]

[4991] 단계 A: **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 5.00 g, 13.0 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 14-15, 6.18 g, 15.6 mmol)를 교환하여, **실시예 6**의 단계 A 내지 C, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, **실시예 361**의 단계 B의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(0.20 g)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 720 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 93%(254 nm), 체류 시간: 1.75분(LC-MS 방법 003).

[4992] *에틸 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트*

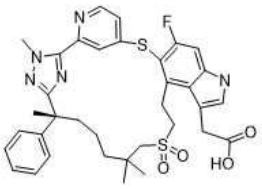


[4993]

[4994] 단계 B: 디클로로메탄(10 mL) 중 단계 A의 생성물(100 mg, 0.139 mmol)의 교반된 용액에 디요오도포스파닐(디요오도)포스판(158 mg, 0.278 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 아르곤 하에 교반하고, 포화 수성 나트륨 술파이트로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(25 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(19 mg, 19 %)을 고체로 수득하였다.

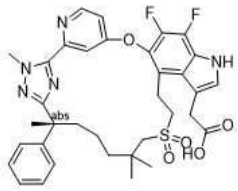
LC-MS: MS(ESI): 704 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 61%(254 nm), 체류 시간: 1.83분(LC-MS 방법 003).

[4995] *화합물 362: 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산*

[4996] 

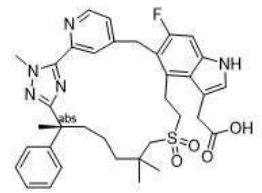
[4997] 단계 C: 단계 B의 생성물(19 mg, 0.027 mmol)을 **실시예 361**의 단계 D에 기재된 반응 조건에 적용하여 표제 화합물(5.8 mg, 32%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 676 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.72분(LC-MS 방법 003). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16-7.73(m, 1H), 7.55-7.01(m, 8H), 4.30(s, 3H), 4.22-4.03(m, 1H), 3.98-3.69(m, 3H), 3.43-3.36(m, 1H), 3.30-2.90(m, 2H), 2.67-2.49(m, 1H), 2.20-2.06(m, 1H), 1.83-1.72(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.43-1.18(m, 4H), 1.07(s, 3H), 0.94(s, 3H) ppm.

[4998] **실시예 363. 2-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산**

[4999] 

[5000] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 1.90 g, 4.94 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150, 2.16 g, 5.44 mmol)를 교환하여, **실시예 6**의 단계 A 내지 C, 이어서 **실시예 361**의 단계 B, **실시예 6**의 단계 D, **실시예 362**의 단계 B 및 C의 반응 절차 순서를 이 순서대로 따라 표제 화합물(화합물 363, 18 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 678 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.66분(LC-MS 방법 030). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.20-7.10(m, 4H), 4.37(s, 3H), 4.11-4.08(m, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.37-3.34(m, 1H), 3.23-3.17(m, 1H), 3.10-2.99(m, 1H), 2.79-2.67(m, 2H), 2.120-2.15(m, 1H), 1.87-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.57-1.50(m, 1H), 1.27-1.17(m, 3H), 1.04(s, 3H), 0.97(s, 3H) ppm.

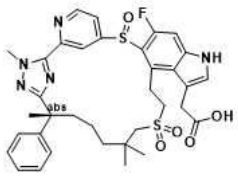
[5001] **실시예 364. 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6-티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산**

[5002] 

[5003] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진

일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 (R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-N',2,6,6-테트라메틸-2-페닐헵탄하이드라지드(중간체 152, 1.03 g, 2.67 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)피리딘-2-카르비미도티오에이트(중간체 150-3, 1.26 g, 2.67 mmol)를 교환하여, **실시예 6**의 단계 A 내지 C, 이어서 **실시예 361**의 단계 B, **실시예 6**의 단계 D, **실시예 362**의 단계 C의 반응 절차 순서를 이 순서대로 따라 표제 화합물(화합물 364, 16 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 658 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 98%(214 nm), 체류 시간: 1.64분(LC-MS 방법 030). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.59-8.47(m, 2H), 7.33(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29-7.19(m, 4H), 7.19-7.08(m, 3H), 4.39-4.30(m, 1H), 4.28(s, 3H), 4.17-4.04(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.56-3.43(m, 2H), 3.20-2.98(m, 4H), 2.50-2.38(m, 1H), 1.97-1.86(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.72-1.30(m, 4H), 1.25(s, 3H), 1.10(s, 3H) ppm.

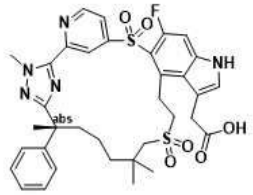
[5004] **실시예 365. 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-6-페닐-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산의 부분입체이성질체 2**



[5005]

[5006] **실시예 204**의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 D 생성물)와 에틸 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트(**실시예 362**의 단계 B 생성물, 120 mg, 0.17 mmol)를 교환하여, 반응 절차 순서, (**실시예 204**에 대해 기재된 단계 E , F 및 H에 따라 표제 화합물(화합물 365, 5.4 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 692 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm), 체류 시간: 1.60분(LC-MS 방법 015). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62(s, 1H), 9.03-8.70(m, 2H), 8.09-7.36(m, 2H), 7.27-7.07(m, 7H), 4.28(s, 3H), 3.72-3.60(m, 3H), 3.16-2.99(m, 5H), 2.43-2.33(m, 1H), 1.74-1.62(m, 4H), 1.53-1.35(m, 4H), 1.27(s, 3H), 1.10(s, 3H) ppm.

[5007] **실시예 366. 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-6-페닐-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세트산**

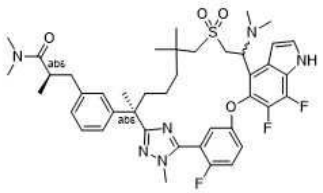


[5008]

[5009] **실시예 204**의 단계 E에서 메틸 (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 D 생성물)와 에틸 2-[(6R)-22-플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-6-페닐-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-17-일]아세테이트(**실시예 362**의 단계 B 생성물, 120 mg, 0.17 mmol)를 교환하여, **실시예 204**에 대해 기재된 단계 E, 이어서 **실시예 180**에 대한 단계 C 및 E의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 366, 1.5 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 708 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 1.77분(LC-MS 방법 015). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). δ 8.95(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.82(s, 1H), 8.02-8.00(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.26-7.18(m, 5H),

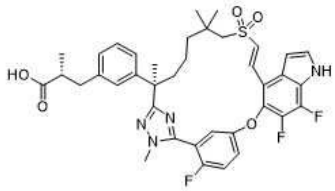
7.15-7.12(m, 1H), 4.27(s, 3H), 3.94-3.88(m, 2H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.25-3.19(m, 5H), 1.78-1.71(m, 4H), 1.66-1.35(m, 4H), 1.32-1.15(m, 7H) ppm.

[5010] **실시예 367. (2R)-3-[3-[(6R)-14-(디메틸아미노)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-N,N,2-트리메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1 및 2**



[5011]

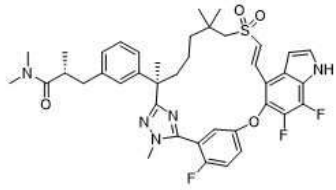
[5012] *(2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판산.*



[5013]

[5014] 단계 A. 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 200**의 단계 C 생성물, 3.0 g, 4.08 mmol)를 **실시예 361**의 단계 D에 대해 기재된 가수분해 조건에 적용하여 표제 화합물(2.60 g, 88%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 721 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.61분(LC-MS 방법 026).

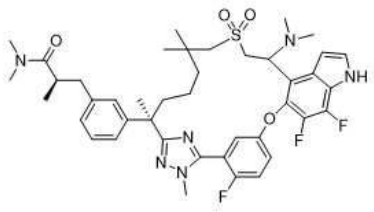
[5015] *(2R)-N,N,2-트리메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판아미드*



[5016]

[5017] 단계 B. 디메틸포름아미드(10 mL) 중 단계 A의 생성물(300 mg, 0.416 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.12 ml, 0.832 mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드(51 mg, 0.624 mmol), 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(190 mg, 0.499 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(30 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 리튬 클로라이드의 용액, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0~5% 메탄올로 용리하는 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(280 mg, 90 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 748 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 47).

[5018] *화합물 367A 및 367B. (2R)-3-[3-[(6R)-14-(디메틸아미노)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-N,N,2-트리메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1 및 2*



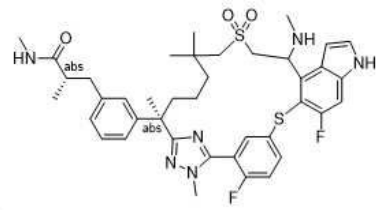
[5019]

[5020] 단계 C: 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 단계 B의 생성물(100 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액에 디메틸아민(0.067 mL, 0.134 mmol)의 용액(테트라하이드로푸란 중 2M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 *prep*-HPLC로 정제하였다. 백색 고체로서 첫번째 용리액을 화합물 367A(부분입체이성질체 1, 7.0 mg, 0.00883 mmol, 6.60 %)로 지정하였고 두번째 용리액을 화합물 367B(부분입체이성질체 2, 10 mg, 0.0126 mmol, 9.4 %)로 지정하였다.

[5021] 화합물 367A: LC-MS: MS(ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.85분(LC-MS 방법 024). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.49(m, 1H), 7.41(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.36(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.04(m, 4H), 6.95(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.69-4.66(m, 1H), 3.88-3.81(m, 1H), 3.77-3.72(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.91-2.86(m, 1H), 2.82-2.79(m, 1H), 2.83-2.72(m, 4H), 2.69(s, 3H), 2.61-2.57(m, 1H), 2.29(s, 6H), 2.25-2.19(m, 1H), 1.90-1.83(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.56-1.46(m, 1H), 1.38-1.25(m, 2H), 1.21-1.12(m, 4H), 1.08(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93(s, 3H) ppm.

[5022] 화합물 367B: LC-MS: MS(ESI): 793 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.87분(LC-MS 방법 024). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.48(m, 1H), 7.39-7.34(m, 2H), 7.32-7.26(m, 1H), 7.10(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.90(m, 3H), 6.77(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.69-4.64(m, 1H), 4.02-3.98(m, 1H), 3.77(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.68(dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 3.06-2.97(m, 1H), 2.91-2.76(m, 3H), 2.74(s, 3H), 2.65(s, 3H), 2.54(dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.30(s, 6H), 2.13-2.06(m, 1H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.53-1.42(m, 1H), 1.32-1.20(m, 3H), 1.05(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99(s, 3H), 0.94(s, 3H) ppm.

[5023] **실시예 368. (2S)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-14-(메틸아미노)-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-N,2-디메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1 및 2**



[5024]

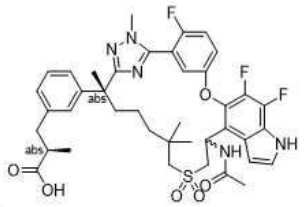
[5025] 단계 A에서 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 200**의 단계 C 생성물)와 메틸 (2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 C 생성물, 1.00 g, 1.36 mmol)를 교환하고, 단계 B에서 디메틸아민 하이드로클로라이드와 메틸아민 하이드로클로라이드를 교환하고, 실시예 367의 단계 C에서 테트라하이드로푸란 중 2 M 디메틸아민과 물 중 메틸 아민 수용액을 교환하여, 실시예 367)에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A 내지 C)에 따라 표제 화합물을 제공하였다. 첫번째 용리액을 화합물 368A(부분입체이성질체 1, 10 mg, 백색 고체)로 지정하였고 두번째 용리액을 화합물 368B(부분입체이성질체 2, 15 mg, 백색 고체)로 지정하였다.

[5026] 화합물 368A: LC-MS: MS(ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.78분(LC-MS 방법 026). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.96(m, 2H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.14-7.11(m, 2H), 7.05-7.03(m, 1H), 6.96-6.91(m, 2H), 6.80-6.74(m, 1H), 6.02(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.97(m, 1H), 3.72-3.58(m, 3H), 3.52-3.46(m, 1H), 3.33-3.31(m, 1H), 3.09-2.98(m, 2H), 2.79(dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.62-2.48(m, 4H),

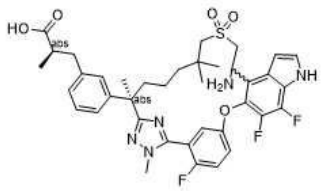
2.44-2.33(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.04-1.93(m, 2H), 1.64(s, 3H), 1.48-1.25(m, 4H), 1.25-1.08(m, 2H), 1.05(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98(s, 3H) ppm.

[5027] 화합물 368B: LC-MS: MS(ESI): 763 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.80분(LC-MS 방법 026). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.87(s, 1H), 7.38-7.25(m, 2H), 7.22-6.71(m, 7H), 5.78(s, 1H), 4.05-3.68(m, 4H), 3.62-3.57(m, 1H), 3.33-3.31(m, 1H), 3.10-2.70(m, 3H), 2.60-2.47(m, 4H), 2.44-2.40(m, 1H), 2.29-2.08(m, 4H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.49-1.20(m, 3H), 1.13-0.97(m, 9H) ppm.

[5028] **실시예 369. (2R)-3-[3-[(6R)-14-아세트아미도-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2.**

[5029] 

[5030] *(2R)-3-[3-[(6R)-14-아미노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*

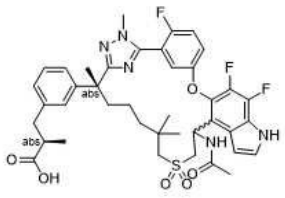
[5031] 

[5032] 단계 A: 메탄올(2 mL) 중 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로판산(**실시예 367**의 단계 A 생성물, 100 mg, 0.139 mmol)의 교반된 용액에 붕산(8.6 mg, 0.139 mmol), 암모니아(물 중 25-28%)(2.5 mL) 및 암모니아(메탄올 중 7M)(2.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 12일 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 첫번째 용리액을 고체로서 (2R)-3-[3-[(6R)-14-아미노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1(부분입체이성질체 1, 20 mg, 0.0271 mmol, 20 %)로 수득하고 두번째 용리액을 고체로서 (2R)-3-[3-[(6R)-14-아미노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2(부분입체이성질체 2, 20 mg, 20 %)로 수득하였다.

[5033] 부분입체이성질체 1: LC-MS: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.50분(LC-MS 방법 003).

[5034] 부분입체이성질체 2: LC-MS: MS(ESI): 738 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.54분(LC-MS 방법 003).

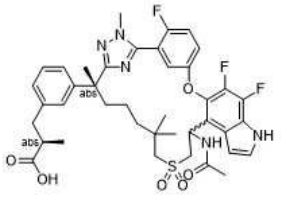
[5035] *화합물 369A. (2R)-3-[3-[(6R)-14-아세트아미도-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1.*



[5036]

[5037] 단계 B: 디클로로메탄(2 mL) 중 부분입체이성질체 1(단계 A의 생성물)(20 mg, 0.0271 mmol)의 교반된 용액에 아세틸 클로라이드(0.019 mL, 0.271 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 71 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 780 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.49분(LC-MS 방법 015). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.56(m, 1H), 7.45-7.36(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.13(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.84(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.14(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.59(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.96-2.91(m, 1H), 2.74(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.64-2.53(m, 3H), 2.13-2.06(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.91-1.81(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.34-1.15(m, 3H), 1.10-0.99(m, 6H), 0.96(s, 3H), 0.81-0.73(m, 1H) ppm.

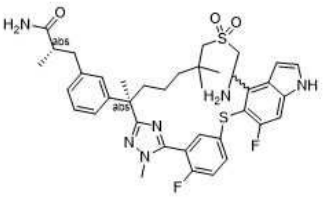
[5038] *화합물 369B. (2R)-3-[3-[(6R)-14-아세트아미도-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 2.*



[5039]

[5040] 단계 C: 부분입체이성질체 2(단계 A의 생성물)(20 mg, 0.0271 mmol)를 위의 단계 B에 기재된 것과 동일한 반응 조건에 적용하여 표제 화합물(14 mg, 66 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 780 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.50분(LC-MS 방법 015). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.53(m, 1H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.99-6.90(m, 3H), 6.86(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.10(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.69(dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.55(dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 3.24(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.90-2.82(m, 2H), 2.57-2.47(m, 2H), 2.20-2.12(m, 1H), 1.93(s, 3H), 1.78-1.65(m, 2H), 1.63(s, 3H), 1.44-1.27(m, 2H), 1.20-1.11(m, 1H), 1.06-0.96(m, 9H) ppm.

[5041] **실시예 370. (2S)-3-[3-[(6R)-14-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판아미드**



[5042]

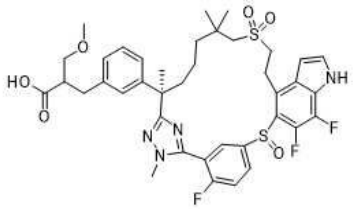
[5043] 단계 A에서 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 200**의 단계 C 생성물)와 메틸 (2S)-3-[3-[(6R,13E)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 204**의 단계 C 생성물, 1.00 g, 1.36 mmol)를 교환하고, **실시예 367**의

단계 B에서 디메틸아민 하이드로클로라이드와 암모늄 클로라이드를 교환하여, **실시예 367**의 단계 A, B, 이어서 **실시예 369**의 단계 A의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물을 제공하였다. 첫번째 용리액을 화합물 367A(부분입체이성질체 1, 1.0 mg, 백색 고체)로 지정하였고 두번째 용리액을 화합물 367B(부분입체이성질체 2, 2.0 mg, 백색 고체)로 지정하였다.

[5044] 화합물 370A: LC-MS: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.67분(LC-MS 방법 015).

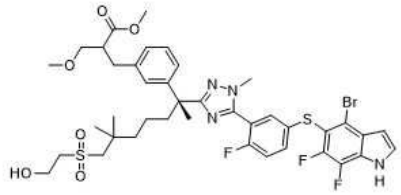
[5045] 화합물 370B: LC-MS: MS(ESI): 735 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.70분(LC-MS 방법 015).

[5046] **실시예 371. 2-(메톡시메틸)-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1**



[5047]

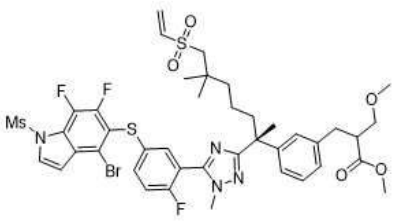
[5048] *메틸 2-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 1*



[5049]

[5050] 단계 A: 피리딘(50 mL) 중 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-16, 1.91 g, 3.42 mmol) 및 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 1(중간체 165A, 1.60 g, 3.11 mmol)의 교반된 용액에 4A 분자체(1.6 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하고, 1N 염산, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-75% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물 생성물(2.00 g, 73 %)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 879, 881 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.94분(LC-MS 방법 026).

[5051] *메틸 2-(3-((R)-2-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(메틸술포닐)-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6,6-디메틸-7-(비닐술포닐)헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 1*

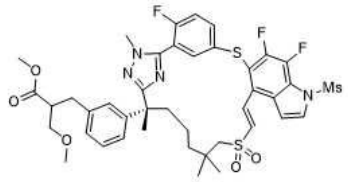


[5052]

[5053] 단계 B: 디클로로메탄(20 mL) 중 단계 A의 생성물(2.00 g, 2.27 mmol) 및 트리에틸아민(0.95 mL, 6.82 mmol)의 교반된 용액에 메탄술포닐 클로라이드(0.35 mL, 4.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안

교반하고, 물(50 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리하는) 플래시 크로마토그래피 80 g 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(1.90 g, 89 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 939, 941 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm), 체류 시간: 1.92분(LC-MS 방법 040).

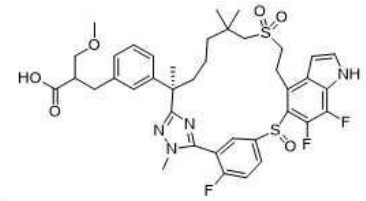
[5054] *메틸 3-메톡시-2-(3-((R,1⁴Z,5E)-2⁶,4⁶,4⁷-트리플루오로-1¹,9,9,13-테트라메틸-4¹-(메틸술포닐)-7,7-디옥사이도-1¹H,4¹H-3,7-디티아-4(5,4)-인돌라-1(5,3)-트리아졸라-2(1,3)-벤젠아사이클로트리데카판-5-엔-13-일)벤질)프로파노에이트의 부분입체이성질체 1*



[5055]

[5056] 단계 C: 톨루엔(100 mL) 중 클로로[(트리-tert-부틸포스핀)(2-아미노비페닐-2-일)팔라듐(II)(0.10 g, 0.202 mmol), N-사이클로헥실-N-메틸-사이클로헥산아민(0.79 g, 4.04 mmol) 및 트리-tert-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(0.12 g, 0.404 mmol)의 교반된 혼합물에 톨루엔(20 mL) 중 단계 B의 생성물(1.90 g, 2.02 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 120℃에서 아르곤 분위기 하에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(80 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-75% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.18 g, 68 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 859 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 97%(214 nm), 체류 시간: 1.99분(LC-MS 방법 040).

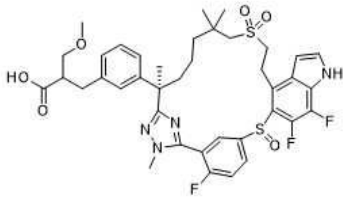
[5057] *화합물 371. 2-(메톡시메틸)-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1*



[5058]

[5059] 실시예 301의 단계 B에서 메틸 (2R)-3-[3-[(6R,13E)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 301**의 단계 A 생성물)와 이 실시예의 단계 C 생성물(1.13 g, 1.32 mmol)을 교환하여, **실시예 301**의 단계 B, 이어서 **실시예 204**의 단계 F, G 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(77 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.62분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.11-7.98(m, 2H), 7.61(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.77(s, 1H), 3.97-3.90(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.70-3.63(m, 1H), 3.53-3.38(m, 3H), 3.30-3.24(m, 1H), 3.25(s, 3H), 3.09-2.99(m, 2H), 2.86-2.72(m, 3H), 2.29-2.23(m, 1H), 1.94-1.87(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.49-1.31(m, 3H), 1.20(s, 3H), 1.11(s, 3H), 1.06-0.99(m, 1H) ppm.

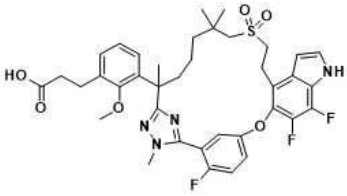
[5060] **실시예 372. 2-(메톡시메틸)-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산의 부분입체이성질체 2**



[5061]

[5062] **실시예 371**의 단계 A에서 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 1(중간체 165A)과 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 2(중간체 165B, 1.45 g, 2.82 mmol)를 교환하여, **실시예 371**의 단계 A 및 B, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, 및 **실시예 204**의 단계 F, G 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 372, 64 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 785 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.50분(LC-MS 방법 040). ^{1}H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.35-7.76(m, 2H), 7.64-7.56(m, 1H), 7.43(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.16-7.11(m, 1H), 7.07-7.01(m, 2H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.76(s, 1H), 4.04-3.87(m, 1H), 3.85(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.69-3.62(m, 1H), 3.53-3.37(m, 3H), 3.26-3.20(m, 4H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.86-2.72(m, 3H), 2.32-2.21(m, 1H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.50-1.31(m, 3H), 1.19(s, 3H), 1.10(s, 3H), 1.05-0.97(m, 1H) ppm.

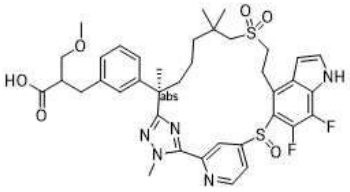
[5063] **실시예 373. 3-[2-메톡시-3-(21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산.**



[5064]

[5065] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 에틸 3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)-2-메톡시페닐)프로파노에이트(중간체 129-1, 600 mg, 1.17 mmol)를 교환하고 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 630 mg, 1.52 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 A - D, 및 단계 F)에 따라 표제 화합물(화합물 373, 15.7 mg)을 백색 고체로 제조하였다. 단계 A에서, 반응물을 먼저 50℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 80℃에서 2일 동안 가열하여 수율을 개선시켰다는 점에 주목한다. LC-MS: MS(ESI): 739 *m/z* $[M+H]^+$, 체류 시간: 1.83분; 순도: >99%(254 nm)(LC-MS 방법 004). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 3H), 7.20(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67(t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.34-3.30(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.20-3.12(m, 1H), 2.92-2.84(m, 4H), 2.57-2.55(m, 2H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.49-1.44(m, 1H), 1.32-1.26(m, 3H), 1.17-1.12(m, 7H) ppm.

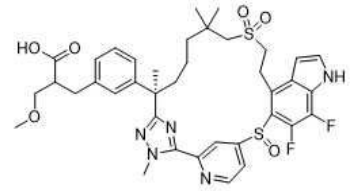
[5066] **실시예 374. 2-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]-3-메톡시-프로판산의 부분입체이성질체 1**



[5067]

[5068] **실시예 371**의 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-16)와 메틸 4-[(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]피리딘-2-카르복스이미도티오에이트(중간체 150-8, 0.89 g, 2.14 mmol))를 교환하여, **실시예 371**의 단계 A, B, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, 및 **실시예 204**의 단계 F, G 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 374, 100 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 768 m/z [M+H]+, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.51분(LC-MS 방법 026). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.03-8.07(m, 2H), 7.44(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.08-6.59(m, 6H), 4.30(s, 3H), 3.63-3.61(m, 1H), 3.48-3.41(m, 3H), 3.23(s, 3H), 3.12-3.06(m, 2H), 2.87-2.71(m, 4H), 1.79-1.70(m, 4H), 1.56-1.41(m, 4H), 1.34-1.11(m, 8H) ppm.

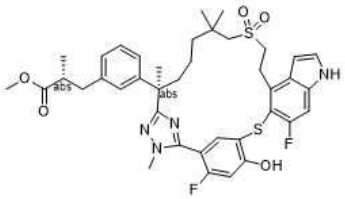
[5069] **실시예 375. 2-[[3-[(6R)-21,22-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,28,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]메틸]-3-메톡시-프로판산의 부분입체이성질체 2**



[5070]

[5071] **실시예 371**의 단계 A에서 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 1(중간체 165A)과 메틸 2-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)벤질)-3-메톡시프로파노에이트의 부분입체이성질체 2(중간체 165B, 1.00 g, 1.94 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-16)와 메틸 4-[(4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)술파닐]피리딘-2-카르복스이미도티오에이트 (중간체 150-8, 0.89 g, 2.14 mmol)를 교환하여, **실시예 371**의 단계 A, B, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, 및 **실시예 204**의 단계 F, G 및 H의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 375, 69 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 768 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.97분(LC-MS 방법 042). 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 9.07-8.00(m, 2H), 7.47(d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.37-6.45(m, 6H), 4.33(s, 3H), 3.80-3.34(m, 5H), 3.29-2.71(m, 9H), 2.48(s, 1H), 1.87-0.99(m, 14H) ppm.

[5072] **실시예 376. 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-26-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트**

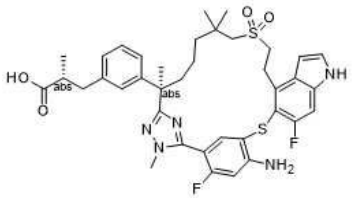


[5073]

[5074] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (R)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포

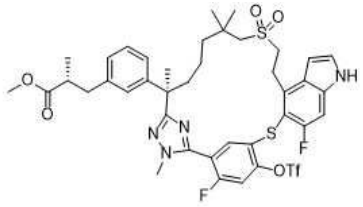
닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137, 3.05 g, 6.28 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 4-(벤질옥시)-5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)티오)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 76-1, 3.7 g, 5.71 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대한 반응 절차 순서(기재된 단계 A 내지 D)에 따라 표제 화합물(화합물 376, 0.94 g)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 751 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 2.30분(LC-MS 방법 042). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.44(s, 1H), 11.40-11.20(m, 1H), 7.43(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.07(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.90(m, 3H), 6.83-6.76(m, 2H), 6.57(s, 1H), 3.63(t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.62-3.53(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.84-2.69(m, 3H), 2.64-2.55(m, 3H), 2.03-1.90(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.42-1.21(m, 2H), 1.18-1.07(m, 2H), 1.03-0.96(m, 6H), 0.89(s, 3H) ppm.

[5075] **실시예 377. (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[5076]

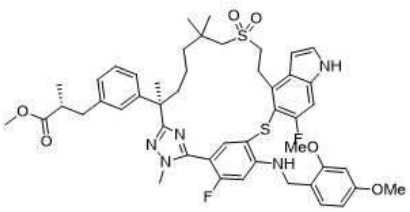
[5077] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-26-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[5078]

[5079] 단계 A: 디클로로메탄(25 ml) 중 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-26-하이드록시-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 376**, 850 mg, 1.13 mmol)의 교반된 용액에 피리딘(0.27 ml, 3.40 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(0.38 ml, 2.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 디클로로메탄(40 ml)으로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(850 mg, 85 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 883 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(254 nm), 체류 시간: 2.30분(LC-MS 방법 042).

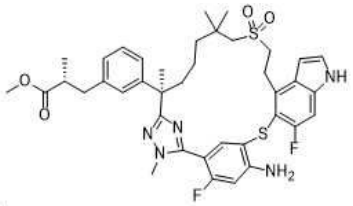
[5080] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-[(2,4-디메톡시페닐)메틸아미노]-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[5081]

[5082] 단계 B: 1,4-디옥산(5 ml) 중 단계 B의 생성물(200 mg, 0.227 mmol) 및 (2,4-디메톡시페닐)메탄아민(76 mg, 0.453 mmol)의 교반된 용액에 세슘 카르보네이트(148 mg, 0.453 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(50 mg, 0.0680 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(15 ml)로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(50 mg, 25 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 900 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 2.05분(LC-MS 방법 004).

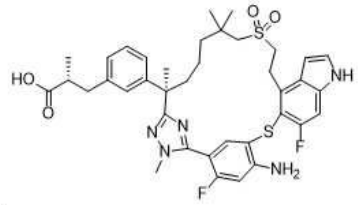
[5083] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10, 10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[5084]

[5085] 단계 C: 디클로로메탄(2 ml) 중 단계 B의 생성물(30 mg, 0.028 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(2.0 ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 63%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 750 m/z $[M+H]^+$, 순도: 51%(214 nm), 체류 시간: 2.51분(LC-MS 방법 004).

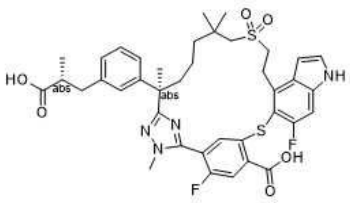
[5086] *화합물 377: (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디 플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산*



[5087]

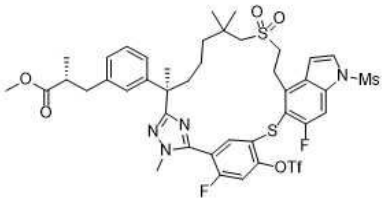
[5088] 단계 D: 테트라하이드로푸란(1 ml) 및 물(1 ml) 중 단계 C의 생성물(15 mg, 0.0200 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(8 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1M 염산(5 ml)으로 산성화하고 에틸 아세테이트(10 ml)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물(2.4 mg, 16 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 736 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.81분(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.28(brs, 1H), 7.85(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.12(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.04-6.99(m, 2H), 6.65-6.53(m, 2H), 3.83-3.70(m, 5H), 3.44-3.38(m, 1H), 3.28-3.23(m, 1H), 3.11-3.03(m, 2H), 3.00-2.95(m, 1H), 2.65-2.60(m, 2H), 2.40-2.32(m, 1H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.60-1.45(m, 3H), 1.35-1.26(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.14-1.05(m, 3H) ppm.

[5089] **실시예 378. (6R)-6-[3-[(2R)-2-카르복시프로필]페닐]-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-26-카르복실산**



[5090]

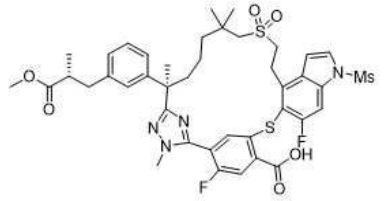
[5091] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12-디옥소-26-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[5092]

[5093] 단계 A: 디클로로메탄(10 ml) 중 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-26-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(**실시예 377**의 단계 A 생성물, 400 mg, 0.453 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.38 ml, 2.72 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(311 mg, 2.72 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 80 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 961 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 2.86분(LC-MS 방법 004).

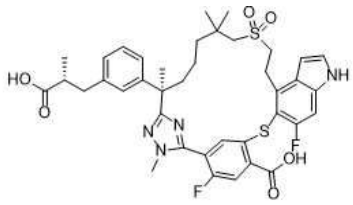
[5094] *(6R)-22,28-디플루오로-6-[3-[(2R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소-프로필]페닐]-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-26-카르복실산*



[5095]

[5096] 단계 B: 디메틸포름아미드(8 ml) 및 물(1 ml) 중 단계 A의 생성물(280 mg, 0.291 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(0.41 ml, 2.91 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(67 mg, 0.0583 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 일산화탄소의 분위기 하에 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 ml로 희석하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 57 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 857 m/z $[M+H]^+$, 순도: 87%(254 nm), 체류 시간: 2.48분(LC-MS 방법 004).

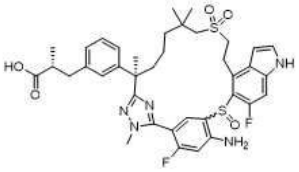
[5097] *화합물 378: (6R)-6-[3-[(2R)-2-카르복시프로필]페닐]-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-1 2,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-26-카르복실산*



[5098]

[5099] 단계 C: 메탄올(1 ml), 테트라하이드로푸란(1 ml) 및 물(1 ml) 중 단계 B의 생성물(10 mg, 0.0117 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(10 mg, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 1M 염산(5 ml)으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(10 ml)로 추출하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(5.0 mg, 56 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 765 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.86분(LC-MS 방법 004). 1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18(brs, 1H), 12.13(brs, 1H), 11.51(s, 1H), 7.90(d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.34(d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.04(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.92(m, 2H), 6.89(d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.65-6.55(m, 2H), 3.71-3.52(m, 5H), 3.23-3.05(m, 2H), 3.04-2.80(m, 2H), 2.74(d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.43-1.37(m, 2H), 1.31-1.17(m, 5H), 1.04(s, 3H), 0.95(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86(s, 3H) ppm.

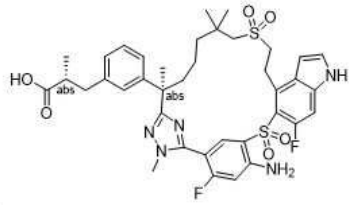
[5100] **실시예 379. 화합물 379A 및 379B, (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[5101]

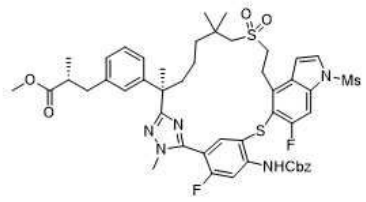
[5102] 및

[5103] **화합물 379C. (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산**



[5104]

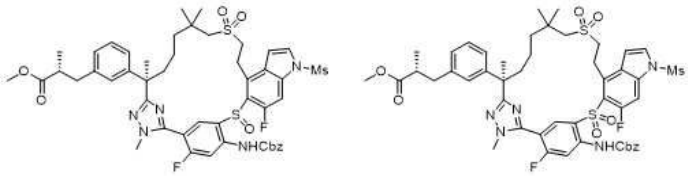
[5105] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-(벤질옥시카르보닐아미노)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



[5106]

[5107] 단계 A: 톨루엔(7 ml) 중 (6R)-22,28-디플루오로-6-[3-[(2R)-3-메톡시-2-메틸-3-옥소-프로필]페닐]-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12-디옥소-12λ6,24-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-26-카르복실산(**실시예 378**의 단계 B 생성물, 110 mg, 0.128 mmol)의 교반된 용액에 디페닐포스포릴 아지드(53 mg, 0.193 mmol), 트리에틸아민(0.054 mL, 0.385 mmol) 및 페닐메탄올(42 mg, 0.385 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(83 mg, 67 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 962 m/z $[M+H]^+$, 순도: 68%(254 nm), 체류 시간: 2.94분(LC-MS 방법 004).

[5108] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-(벤질옥시카르보닐아미노)-22,28- 디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트 및 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-(벤질옥시카르보닐아미노)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*



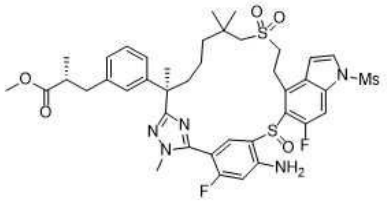
[5109]

[5110] 단계 B: 메탄올(5 ml) 중 단계 A의 생성물(83 mg, 0.0863 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 헵타몰리브데이트 테트라하이드레이트(21 mg, 0.0173 mmol) 및 과산화수소(0.60 ml, 19.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(15 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0%-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하였다. 첫번째 용리하는 피크는 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-(벤질옥시카르보닐아미노)-22,28- 디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(26 mg, 30 %)였고 두번째 용리하는 피크는 메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-(벤질옥시카르보닐아미노)-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(50 mg, 59 %)였다.

[5111] 첫번째 피크: LC-MS: MS(ESI): 994 m/z $[M+H]^+$, 순도: 85%(254 nm), 체류 시간: 2.75분(LC-MS 방법 017).

[5112] 두번째 피크: LC-MS: MS(ESI): 978 m/z $[M+H]^+$, 순도: 76%(254 nm), 체류 시간: 2.64분(LC-MS 방법 017).

[5113] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

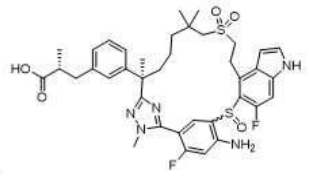


[5114]

[5115] 단계 C: 브롬화수소산(아세트산 중 >33%, 5.0 ml) 중 단계 B 생성물의 두번째 피크의 물질(50 mg, 0.0511 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래

피(12g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0%-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(35 mg, 81 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 844 m/z [M+H]+, 순도: 85%(254 nm), 체류 시간: 2.39분(LC-MS 방법 017).

[5116] *(2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24-트리옥소-12λ6,24λ4-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산의 화합물 379A(부분입체이성질체 1) 및 화합물 379B(부분입체이성질체 2)*

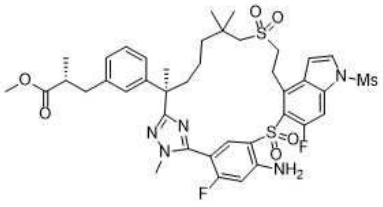
[5117] 

[5118] 단계 D: 테트라하이드로푸란(1 ml) 및 물(1 ml) 중 단계 C의 생성물(35 mg, 0.0415 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(206 mg, 4.91 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 5로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(11 mg, 34%, 백색 고체)을 화합물 379A로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(3.5 mg, 10%, 백색 고체)을 화합물 379B로 지정하였다.

[5119] 화합물 379A: LC-MS: MS(ESI): 752 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.76분(LC-MS 방법 004). ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11(brs, 1H), 11.63(s, 1H), 7.58(brs, 1H), 7.52-7.47(m, 1H), 7.32(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.15-7.09(m, 2H), 6.99-6.86(m, 2H), 6.70-6.60(m, 2H), 6.42(brs, 1H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.48-3.38(m, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.07-2.96(m, 2H), 2.94-2.80(m, 1H), 2.58-2.54(m, 3H), 2.32-2.25(m, 1H), 1.66-1.64(m, 5H), 1.50-1.40(s, 1H), 1.24-1.13(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.97(d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

[5120] 화합물 379B: LC-MS: MS(ESI): 752 m/z $[M+H]^+$, 순도: 90%(214 nm), 체류 시간: 2.17분(LC-MS 방법 017). ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10(s, 1H), 11.65(s, 1H), 7.85-7.80(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.33(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.18-7.09(m, 2H), 7.04-6.94(m, 2H), 6.68(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.06(brs, 1H), 3.80-3.70(m, 4H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.27 -3.19(m, 1H), 3.10(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.58-2.54(m, 3H), 2.25-2.20(m, 1H), 1.82-1.76(m, 1H), 1.66-1.64(m, 4H), 1.39-1.33(m, 1H), 1.24-1.21(m, 2H), 1.18(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.98(d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

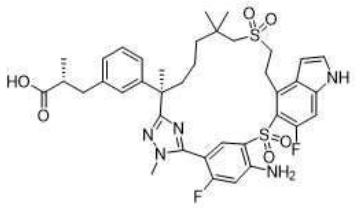
[5121] *메틸 (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-19-메틸술포닐-12,12,24,24-테트라옥소-12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로파노에이트*

[5122] 

[5123] 단계 E: 브롬화수소산(아세트산 중 >33%, 4.0 ml) 중 단계 B 생성물의 피크 1 물질(26 mg, 0.0262 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(15 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(3 x 15 ml)로 세척하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0%-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 62 %)을 밝은 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 860 m/z $[M+H]^+$, 순도: 63%(254 nm), 체류 시간: 2.60분(LC-MS 방법 017).

[5124] *화합물 379C: (2R)-3-[3-[(6R)-26-아미노-22,28-디플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12,24,24-테트라옥소-*

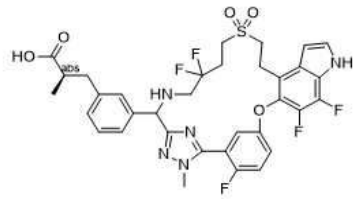
12λ6,24λ6-디티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판산



[5125]

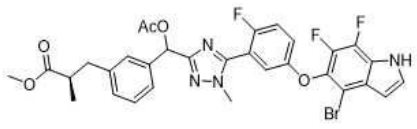
[5126] 단계 F: 테트라하이드로푸란(1 ml) 및 물(1 ml) 중 단계 E의 생성물(22 mg, 0.0161 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(80 mg, 1.91 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1 M 염산을 사용하여 pH ~ 5로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(10.3 mg, 83%)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 768 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 2.29분(LC-MS 방법 048). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11(brs, 1H), 11.77(s, 1H), 7.95(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.38(d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.17-7.07(m, 2H), 6.99-6.92(m, 2H), 6.82-6.75(m, 2H), 6.61(s, 1H), 3.69(d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.60-3.44(m, 3H), 3.22-3.14(m, 2H), 3.03(d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.91-2.82(m, 1H), 2.58-2.53(m, 2H), 2.26-2.20(m, 1H), 1.78-1.69(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.50-1.30(m, 3H), 1.25-1.18(m, 4H), 1.13(s, 3H), 0.98(d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

[5127] **실시예 380. (2R)-2-메틸-3-[3-(9,9,21,22,28-펜타플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,7,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산**



[5128]

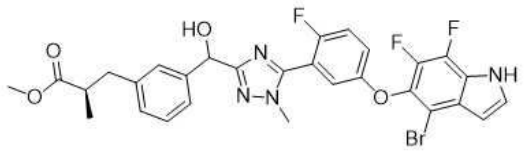
[5129] *메틸 (2R)-3-(3-(아세톡시(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5130]

[5131] 단계 A: 피리딘(12 mL) 중 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-2, 1.85 g, 3.41 mmol) 및 메틸 (2R)-3-(3-(1-아세톡시-2-(2-메틸하이드라진일)-2-옥소에틸)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69-32, 1.00 g, 3.10 mmol)의 교반된 용액에 4Å 분자체(2 g)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 밤새 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.30 g, 56 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 671 m/z $[M+H]^+$, 순도: 93%(254 nm), 체류 시간: 2.37분(LC-MS 방법 026).

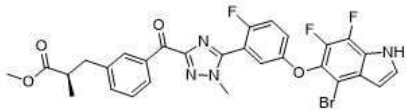
[5132] *메틸 (2R)-3-(3-((5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(하이드록시)메틸)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5133]

[5134] 단계 B: 메탄올(20 mL) 및 디클로로메탄(4 mL) 중 단계 A의 생성물(1.30 g, 1.94 mmol)의 교반된 용액에 아세틸 클로라이드(0.14 mL, 1.94 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.15 g, 94 %) 황색 오일로 제공하였다. LC-MS: MS(ESI): 629 m/z $[M+H]^+$, 순도: 98%(254 nm), 체류 시간: 2.20분(LC-MS 방법 026).

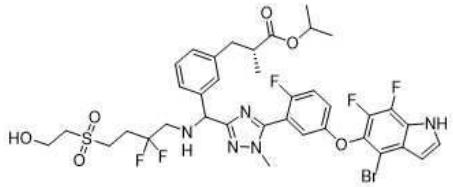
[5135] *메틸 (R)-3-(3-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5136]

[5137] 단계 C: 디클로로메탄(30 mL) 중 단계 B의 생성물(1.15 g, 1.83 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난(1550 mg, 3.65 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 30 mL로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~70%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 70 %)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 627 m/z $[M+H]^+$, 순도: 90%(254 nm), 체류 시간: 2.40분(LC-MS 방법 026).

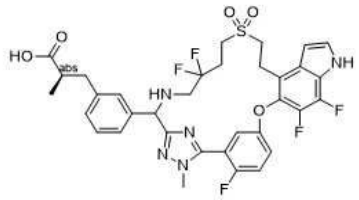
[5138] *이소프로필 (2R)-3-(3-((5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)((2,2-디플루오로-4-((2-하이드록시에틸)술포닐)부틸)아미노)메틸)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5139]

[5140] 단계 D: 톨루엔(10 mL) 중 단계 C의 생성물(1.85 g, 2.95 mmol), 2-((4-아미노-3,3-디플루오로부틸)술포닐)에탄-1-올(중간체 148-1, 705 mg, 3.24 mmol) 및 티타늄 이소프로폭사이드(2.6 mL, 8.85 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 메탄올(30 mL)에 용해시키고, 나트륨 시아노보로하이드라이드(926 mg, 14.7 mmol)로 처리하고, 실온에서 추가 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 비카르보네이트(30 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.65 g, 65 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 856 m/z $[M+H]^+$, 순도: 80%(254 nm), 체류 시간: 2.00분(LC-MS 방법 026).

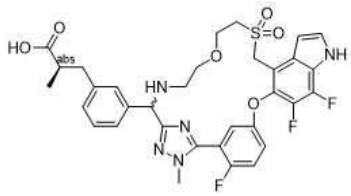
[5141] *화합물 380. (2R)-2-메틸-3-[3-(9,9,21,22,28-펜타플루오로-3-메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,7,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산*



[5142]

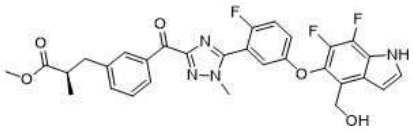
[5143] **실시예 6**의 단계 B에서 메틸 (2R)-3-(3-(2-(5-(5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-6,6-디메틸헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(실시예 6의 단계 A 생성물)와 위의 단계 D 생성물(1.65 g, 1.93 mmol)을 교환하여, **실시예 6**의 단계 B, C, 이어서 **실시예 301**의 단계 B, 그런 다음 **실시예 6**의 단계 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(25 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 718 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.87분(LC-MS 방법 026). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.33(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 7.06-7.01(m, 2H), 6.84-6.80(m, 1H), 6.79-6.75(m, 1H), 4.98(s, 1H), 3.78(d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.59-3.35(m, 5H), 3.11-3.00(m, 2H), 2.95-2.77(m, 1H), 2.68-2.43(m, 5H), 1.00(d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 0.97(d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H) ppm(2개 부분입체이성질체의 1:1 혼합물).

[5144] **실시예 381. (2R)-2-메틸-3-[3-(21,22,28-트리플루오로-3-메틸-13,13-디옥소-10,24-디옥사-13λ6-티아-3,4,7,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2**



[5145]

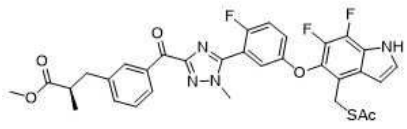
[5146] *메틸 (R)-3-(3-(5-(5-((6,7-디플루오로-4-(하이드록시메틸)-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5147]

[5148] 단계 A: 1,4-디옥산(50 mL) 중 메틸 (R)-3-(3-(5-(5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트(**실시예 380**의 단계 C 생성물, 2.20 g, 3.51 mmol), Xphos Pd G2(275 mg, 0.351 mmol) 및 (트리부틸스탄닐)메탄올(3378 mg, 10.5 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 질소 분위기 하에 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-83% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.60 g, 79 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 579 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 2.07분(LC-MS 방법 026).

[5149] *메틸 (R)-3-(3-(5-(5-((4-((아세틸티오)메틸)-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5150]

[5151] 단계 B. 테트라하이드로푸란(60 mL) 중 트리페닐포스핀(1360 mg, 5.18 mmol)의 교반된 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(1 mL, 5.18 mmol)를 0℃에서 아르곤 하에 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음(백색 고체 형성), 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 단계 A의 생성물(1 g, 1.72 mmol) 및 티오아세트산(0.38

mL, 5.18 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 1시간 동안 가온시키고, 물(100 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(920 mg, 91 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 637 m/z $[M+H]^+$, 순도: 95%(214 nm), 체류 시간: 2.08분(LC-MS 방법 017).

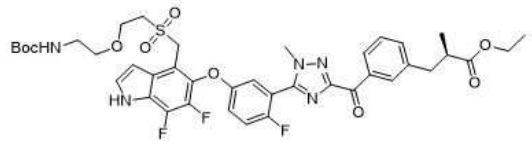
[5152] *에틸 (R)-3-(3-(5-(5-((4-(11,11-디메틸-9-옥소-5,10-디옥사-2-티아-8-아자도데실)-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5153]

[5154] 단계 C. 에탄올(40 mL) 중 단계 B의 생성물(500 mg, 0.785 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-[2-(2-브로모에톡시)에틸]카르바메이트(274 mg, 1.02 mmol) 및 나트륨 에톡사이드(53 mg, 0.785 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5 M 염산(10 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~70%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(500 mg, 80 %)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 796 m/z $[M+H]^+$, 순도: 75%(254 nm), 체류 시간: 2.15분(LC-MS 방법 017).

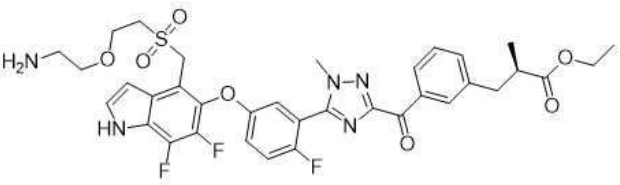
[5155] *에틸 (R)-3-(3-(5-(5-((4-(((2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에틸)술포닐)메틸)-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5156]

[5157] 단계 D. 디클로로메탄(10 mL) 중 단계 C의 생성물(500 mg, 0.628 mmol)의 교반된 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(434 mg, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50%의 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(330 mg, 63 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 828 m/z $[M+H]^+$, 순도: 75%(254 nm), 체류 시간: 2.04분(LC-MS 방법 41).

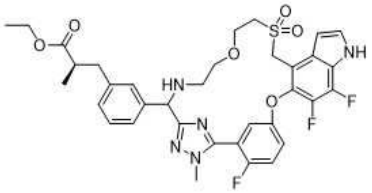
[5158] *에틸 (R)-3-(3-(5-(5-((4-(((2-(2-아미노에톡시)에틸)술포닐)메틸)-6,7-디플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보닐)페닐)-2-메틸프로파노에이트*



[5159]

[5160] 단계 E. 디클로로메탄(6 mL) 중 단계 D의 생성물(334 mg, 0.403 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(3 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 포화 수성 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질을 자동화 플래시 크로마토그래피(석유 에테르 중 0~50% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(225 mg, 77 %)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 728 m/z $[M+H]^+$, 순도: 62%(254 nm), 체류 시간: 1.56분(LC-MS 방법 41).

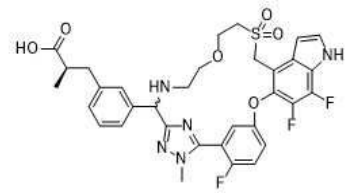
[5161] *에틸 (2R)-2-메틸-3-[3-(21,22,28-트리플루오로-3-메틸-13,13-디옥소-10,24-디옥사-13λ6-티아-3,4,7,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로파노에이트*



[5162]

[5163] 단계 F: 톨루엔(20 mL) 중 단계 E의 생성물(175 mg, 0.152 mmol) 및 테트라에틸 티타네이트(139 mg, 0.608 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 에탄올(20 ml)에 재용해시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(48 mg, 0.760 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하고, 포화 수성 나트륨 비카르보네이트(20 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 메탄올 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(38 mg, 35%)을 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 712 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: 62%(254 nm), 체류 시간: 1.68분(LC-MS 방법 026).

[5164] *화합물 381A 및 화합물 381B. (2R)-2-메틸-3-[3-(21,22,28-트리플루오로-3-메틸-13,13-디옥소-10,24-디옥사-13λ6-티아-3,4,7,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일)페닐]프로판산의 부분입체이성질체 1 및 2*



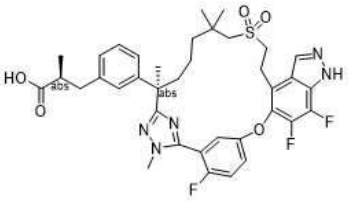
[5165]

[5166] 단계 G. 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 물(1 mL) 중 단계 F의 생성물(27 mg, 0.0386 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(16 mg, 0.386 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1.0 M 염산을 사용하여 pH ~ 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 1인 첫번째 용리액(1.2 mg, 4.6%, 백색 고체)을 화합물 381A로 지정하였다. 부분입체이성질체 2인 두번째 용리액(0.20 mg, 0.7%, 백색 고체)을 화합물 381B로 지정하였다.

[5167] 화합물 381A: LC-MS: MS(ESI): 684 m/z $[M+H]^+$, 순도: 90%(254 nm), 체류 시간: 1.26분(LC-MS 방법 26).

[5168] 화합물 381B: LC-MS: MS(ESI): 684 m/z $[M+H]^+$, 순도: >99%(254 nm), 체류 시간: 1.31분(LC-MS 방법 26).

[5169] **실시예 382. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,18,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**

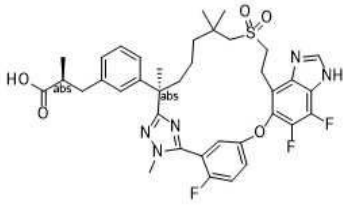


[5170]

[5171] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 (2R)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (S)-3-(3-((R)-7-((2-하이드록시에틸)술포

닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 137-1, 0.22 g, 0.46 mmol)를 교환하고, 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(210 mg, 0.42 mmol)를 교환하여, **실시예 6**에 대해 기재된 단계 A 내지 D, 및 단계 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 382, 9.9 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 m/z $[M+H]^+$, 순도: 90%(214 nm), 체류 시간: 6.50분(LC-MS 방법 26). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.32(brs, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.40(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 2H), 7.03-6.94(m, 3H), 3.83(d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.41-3.31(m, 2H), 3.02(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.94-2.88(m, 1H), 2.73(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.63-2.53(m, 2H), 2.18-2.08(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.60-1.52(m, 1H), 1.42-1.32(m, 1H), 1.26-1.18(m, 1H), 1.10-0.92(m, 10H) ppm.

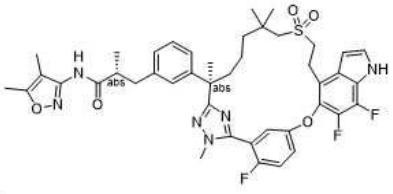
[5172] **실시예 383. (2S)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,17,19,30-펜타자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산**



[5173]

[5174] **실시예 6**의 단계 A에서 메틸 5-((4-브로모-6-플루오로-1H-인돌-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트 하이드로요오다이드(중간체 14-1)와 메틸 5-((4-브로모-6,7-디플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)-2-플루오로벤즈이미도티오에이트(중간체 150-11, 2.20 g, 4.40 mmol)를 교환하고, 메틸 (2*R*)-3-(3-(7-((2-하이드록시에틸)술포닐)-2,6,6-트리메틸-1-(2-메틸하이드라진일)-1-옥소헵탄-2-일)페닐)-2-메틸프로파노에이트(중간체 69)와 메틸 (2S)-3-[3-[(1R)-6-(2-하이드록시에틸술포닐)-1,5,5-트리메틸-1-(메틸아미노카르바모일)헥실]페닐]-2-메틸-프로파노에이트(중간체 137-1, 2131 mg, 4.40 mmol)를 교환하여, **실시예 6**의 단계 A, B, C, D, 이어서 **실시예 99**의 단계 B(THP 기 탈보호), 그런 다음 **실시예 6**의 단계 F의 반응 절차 순서에 따라 표제 화합물(화합물 383, 66 mg)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 724 m/z $[M+H]^+$, 순도: 96%(214 nm), 체류 시간: 2.21분(LC-MS 방법 32). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.28(s, 1H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.26(dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.14(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.95(m, 3H), 3.83(d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.46-3.33(m, 4H), 3.06(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.94-2.86(m, 1H), 2.81(d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.62-2.54(m, 2H), 2.19-2.11(m, 1H), 1.84-1.75(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.62-1.58(m, 1H), 1.41-1.35(m, 1H), 1.30-1.24(m, 1H), 1.07(s, 3H), 1.05-1.01(m, 7H) ppm.

[5175] **실시예 384. (2R)-N-(4,5-디메틸이속사졸-3-일)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로펜아미드**

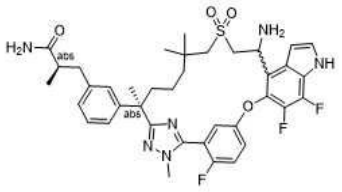


[5176]

[5177] 피리딘(5 mL) 중 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]프로판산(**실시예 200**, 100 mg, 0.138 mmol) 및 4,5-디메틸이속사졸-3-아민(23 mg, 0.208 mmol)의 교반된 용액에 인 옥시클로라이드(0.026 mL, 0.277 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물(60 mL)로 급랭시키고 디클로로메탄(3 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 나트륨 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건

조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔 컬럼, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 표제 화합물(화합물 384, 60 mg, 53 %)을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: MS(ESI): 817 *m/z* $[M+H]^+$; 순도: >99%(214 nm); 체류 시간: 2.01분(LC-MS 방법 42). ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00(s, 1H), 10.14(s, 1H), 7.53(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 7.00(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60-6.59(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.18-3.10(m, 3H), 3.01-2.97(m, 1H), 2.88-2.83(m, 3H), 2.26(s, 3H), 2.15-2.02(m, 2H), 1.73(s, 2H), 1.64-1.61(m, 6H), 1.30-1.18(m, 4H), 1.06-1.04(m, 3H), 1.00-0.98(m, 6H) ppm.

[5178] **실시예 385. (2R)-3-[3-[(6R)-14-아미노-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,15,17,20,22,25,27-노나엔-6-일]페닐]-2-메틸-프로판아미드의 부분입체이성질체 1 및 2**



[5179]

[5180] **실시예 367**의 단계 B에서 디메틸아민과 암모늄 클로라이드(2.0 eq, 52 mg, 0.97 mmol) 및 트리에틸아민(3.0 eq, 0.20 mL, 1.46 mmol)을 교환하고, **실시예 367**의 단계 C에서 테트라하이드로푸란 중 2M 디메틸아민과 물 중 25-28% 암모니아를 교환하여, **실시예 367**에 대해 기재된 반응 절차 순서(단계 B 및 C)에 따라 메틸 (2R)-2-메틸-3-[3-[(6R,13E)-21,22,28-트리플루오로-3,6,10,10-테트라메틸-12,12-디옥소-24-옥사-12λ6-티아-3,4,19,30-테트라자펜타사이클로[23.3.1.12,5.015,23.016,20]트리아콘타-1(29),2(30),4,13,15,17,20,22,25,27-데카엔-6-일]페닐]프로파노에이트(**실시예 200**의 단계 C 생성물, **100 mg**)를 표제 화합물로 전환시켰다. 첫번째 용리액을 화합물 368A(25 mg, 백색 고체)로 지정하였고 두번째 용리액을 화합물 385B(20 mg, 백색 고체)로 지정하였다.

[5181] 화합물 385A. LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.46분(LC-MS 방법 47). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.59(m, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.20-7.17(m, 1H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.99-6.96(m, 2H), 6.81(s, 1H), 5.34(s, 1H), 3.83-3.67(m, 5H), 2.88-2.81(m, 2H), 2.70-2.67(m, 1H), 2.58-2.51(m, 2H), 2.20-2.14(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.43-1.27(m, 2H), 1.22-1.16(m, 1H), 1.15-1.04(m, 6H), 0.97(s, 3H), 0.82(m, 1H) ppm.

[5182] 화합물 385B. LC-MS: MS(ESI): 737 *m/z* $[M+H]^+$, 순도: >99%(214 nm), 체류 시간: 1.48분(LC-MS 방법 47). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD). ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.50(m, 1H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 7.00-6.95(m, 2H), 6.91(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.08-5.02(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.64(dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 3.54(dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 3.08(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.88-2.80(m, 2H), 2.55-2.46(m, 2H), 2.13(td, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.78(td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 1.70-1.57(m, 4H), 1.42-1.34(m, 1H), 1.18-1.10(m, 1H), 1.09-0.94(m, 10H) ppm.

[5183] *생물학적 검정*

[5184] **실시예 386. 차등 정적 광 산란(DSLS)을 사용한 응집 분석**

[5185] 정제된 재조합 NBD1을 이전에 기재된 방법(A. Schmidt, J.L. Mendoza, P. J. Thomas (2011) Biochemical and Biophysical Approaches to Probe CFTR Structure (365-376) M.D. Amaral, K. Kunzelmann (eds.), *Cystic Fibrosis*, Methods in Molecular Biology 741, Springer Science+Business Media)을 사용하여 생산하였다. NBD1의 열 안정성에 대한 테스트 화합물의 효과는 Harbinger Stargazer-384 기기(Epiphyte Three, 캐나다 토론토 소재)를 사용하여 차등 정적 광 산란(DSLS)으로 평가하였다. 테스트 화합물을 용해시키고 100% DMSO에 원하는 농로도 희석하였다. 화합물 또는 DMSO 대조군(100nL)을 Echo 555 음향 액체 핸들러(Labcyte Inc., 캘리포니아주 산호세 소재)를 사용하여 385-웰 저용량 광학 플레이트(Corning Inc., 뉴욕주 코닝 소재)의 웰에 스탬핑하였다.

[5186] NBD1 단백질을 1% 글리세롤을 함유하는 S200 완충액(50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 2mM ATP, 2mM

DTT, pH7.6)에 0.2mg/ml로 희석하였다. 단백질 용액 10uL를 테스트 화합물을 보유하는 384-웰 플레이트에 분취하고 10uL 미네랄 오일을 epMotion 로봇 액체 핸들러(Eppendorf North America, 뉴욕주 하포그 소재)를 사용하여 단백질 용액 위에 덮어씌웠다. Stargazer 기기에 넣은 후, 플레이트를 분 당 1℃씩 70℃까지 가열하였다. 이미지는 0.5℃마다 25℃에서 70℃까지 캡처하였다. 실험 실행이 끝나면, 기기 소프트웨어로 이미지 파일을 통합하고 데이터를 자동으로 분석하였다. 시간 경과에 따른 광 산란 증가를 나타내는 각 웰에 대한 선형 회귀 곡선을 생성하였다. 곡선의 변곡점을 기준으로 응집 온도(T_{agg})를 계산하였다. 실험 간 데이터를 더 잘 비교하기 위해 DMSO 대조군 웰에 대한 평균 T_{agg}를 계산하고 화합물을 함유하는 웰에 대한 값에서 빼서 "ΔT_{agg}" 값을 수득하였다. 이러한 ΔT_{agg} 값은 화합물의 안정화 효능을 반영한다. 아래 표 2에 제시된 바와 같이, 5℃ 이하의 ΔT_{agg} 값은 "A"로 표시하고; 5℃ 초과 및 10℃ 이하의 값은 "B"로 표시하고; 10℃ 초과 및 25℃ 이하의 값은 "C"로 표시한다.

[5187] **실시예 387. 10 μM에서 DMSO 대비 TECC24 AUC 배수**

[5188] CFTR 매개 경상피 염화물 수송에 대한 테스트 제제의 효과는 TECC24 기록 분석을 사용하여 측정한다. 테스트 제제를 DMSO에 가용화한다. 가용화된 테스트 제제를 DMEM/F12, Ultroser G(2%; Crescent Chemical, 카탈로그 #67042), Hyclone Fetal Clone II(2%; GE Healthcare, 카탈로그 # SH30066.02), 소 뇌 추출물(0.25%; Lonza, 카탈로그 #CC-4098), 인슐린(2.5 μg/mL), IL-13(10 ng/mL), 하이드로코르티손(20 nM), 트랜스페린(2.5 μg/mL), 트리요오도티로닌(500 nM), 에탄올아민(250 nM), 에피네프린(1.5 μM), 포스포에탄올아민(250 nM), 및 레티노산(10 nM)을 함유하는 배양 배지와 혼합한다. Transwell HTS 24-웰 세포 배양 삽입물(Costar, 카탈로그 #3378)에서 키운 ΔF508 동종접합성 CF 공여자의 1차 인간 기관지 상피 세포(CF-HBE 세포; 노스 캐롤리나 대학 낭포성 섬유증 조직 조달 센터에서 유래)를 인큐베이션 배지에 용해된 테스트 제제 또는 대조군에 노출시킨다. CF-HBE 세포를 36.5℃에서 48시간 동안 배양한 후 TECC24 기록을 테스트 제제, 양성 대조군 또는 비히클(DMSO)의 존재 또는 부재 하에 수행한다.

[5189] 인큐베이션 후, 테스트 제제 또는 대조군 처리한 CF-HBE 세포를 함유하는 트랜스웰 세포 배양 삽입물을 TECC24 장치(TECC v7 또는 MTECC v2; EP Design)에 로딩하여 전류 클램프 모드로 구성된 웰 당 4개의 AgCl 전극을 사용하여 경상피 전압(VT) 및 저항(TEER)을 기록한다. 정점 및 기저측 배쓰 용액은 둘 다 140 NaCl, 5 KCl, 2 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 10 Hepes, 및 10 포도당(NaOH를 사용하여 pH 7.4로 조정됨)을 함유한다(mM 단위). 기저 Na+ 흡수를 억제하기 위해, ENaC 억제제 벤즈아밀(10 μM)을 배쓰에 첨가한다. 그런 다음, 아데닐레이트 사이클라제 활성제인 포스콜린(10 μM)을 배쓰에 첨가하여 CFTR을 활성화한다. 실험 종료시 CFTR 억제제-172(20 μM)를 배쓰에 첨가하여 포스콜린 자극 Cl- 수송을 중단시켜 특이성을 확인한다. VT 및 TEER 기록은 TECC 또는 MTECC 소프트웨어(EP Design)를 사용하여 정기적 간격으로 디지털로 획득한다. VT 및 TEER은 동등한 경상피 Cl- 전류(IEQ)로 변환하고, 포스콜린과 CFTR 억제제-172 첨가 사이의 IEQ 시간 경과의 곡선하 면적(AUC)은 Excel(Microsoft)을 사용하여 생성한다. 효능은 테스트 제제 AUC를 비히클 AUC로 나눈 비율로 표현한다. AUC에 기반한 EC50은 HillSlope가 1로 고정된 Prism 소프트웨어(Graphpad)에서 비선형 회귀 로그(작용제) 대 응답 함수를 사용하여 생성한다.

[5190] 테스트 제제가 CF-HBE 세포에서 비히클에 비해 포스콜린 자극 IEQ의 AUC를 증가시키고, 이 증가가 CFTR 억제제-172에 의해 억제된다면, 테스트 제제는 CFTR 교정제로 간주된다. TECC 검정 효능은 테스트 제제 AUC를 DMSO 비히클 AUC로 나눈 비율로 표현한다. 아래 표 2에 제시된 바와 같이, 12 미만의 TECC 값은 "A"로 표시하고; 12 - 20 사이의 값은 "B"로 표시하고; 20 내지 80 사이의 값은 "C"로 표시한다. 아래 표 2에 제시된 바와 같이, 12 미만의 DSLS 값은 "A"로 표시하고; 12 - 20 사이의 값은 "B"로 표시하고; 20 내지 80 사이의 값은 "C"로 표시한다.

[5191] 표 2

화합물 번호	TECC (AUC, 10 μM)	DSLS 3D (100 μM ΔT)
1A	C	C
1B	A	A
2A	B	B
2B	A	A
3	B	C
4A	C	C
4B	A	A
5A	B	C
5B	B	B
6A	B	C
6B	C	A
7	B	C
8A	B	C
8B	A	A
9A	A	C
9B	A	A
10A	A	C
10B	A	B
11A	C	C
11B	A	A
12A	B	C
12B	C	A
13A	B	C
13B	C	A

[5192]

14	B	C
15A	A	C
15B	A	B
16A	A	A
16B	A	C
17A	A	B
17B	A	C
18A	A	B
18B	B	C
19A	C	C
19B	A	A
20A	C	C
20B	A	A
21	C	C
22A	A	A
22B	B	A
22C	C	C
23	B	C
24A	A	B
24B	A	C
25	A	C
26	C	C
27A	A	B
27B	C	C
28A	C	C
28B	B	A
29A	C	C
29B	A	A
30A	C	C
30B	B	B
30C	C	B
30D	A	C
31A	C	B
31B	B	A
31C	C	C
31D	C	A
32A	A	A
32B	C	C
33A	C	C
33B	A	B
34A	C	C
34B	A	A
35	-	C
36	-	C
37	A	C
38	-	C

[5193]

[5194]

39	-	B
40	B	C
41	A	C
42	B	C
43A	A	A
43B	A	C
44	A	C
45A	A	A
45B	A	C
46	C	C
47	B	C
48	C	C
49	-	C
50	C	C
51	A	C
52	C	C
53	A	A
54A	C	C
54B	A	B
55A	A	C
55B	A	B
56	A	C
57	C	B
58	B	C
59	C	C
60	A	A
61	B	C
62	C	C
63A	C	B
63B	C	C
64	B	C
65A	A	B
65B	A	C
66	B	C
67A	B	C
67B	B	C
68	B	C
69	A	C
70	A	C
71	A	C
72A	A	C
72B	A	A
73A	A	C
73B	B	A
74	A	C
75	A	C

[5195]

76	A	C
77	A	C
78	A	B
79A	C	C
79B	A	B
80	A	B
81	A	A
82	A	C
83	A	B
84A	B	B
84B	A	A
85	A	A
86A	A	A
86B	A	B
87A	A	B
87B	A	C
88	-	A
89A	-	C
89B	-	A
90A	-	C
90B	-	A
91A	A	C
91B	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95A	A	A
95B	A	C
96A	A	C
96B	A	A
97A	A	C
97B	A	A
98A	B	C
98B	C	C
99	A	A
100A	A	C
100B	A	A
101A	A	A
101B	A	B
102A	A	A
102B	B	B
103	A	C
104	C	C
105	A	B
106	A	C
107	A	C

108A	A	A
108B	C	A
109A	C	C
109B	A	A
110	C	B
111	B	C
112	A	B
113A	A	C
113B	A	A
114	B	C
115	A	C
116	A	C
117	C	C
118A	A	C
118B	A	A
119A	A	A
119B	A	B
120A	A	C
120B	A	A
121A	B	C
121B	A	A
122A	A	C
122B	A	A
123A	A	A
123B	A	C
124A	A	C
124B	A	B
125A	B	B
125B	B	C
126A	B	C
126B	B	B
127A	A	B
127B	A	A
128	A	C
129A	A	A
129B	A	C
130A	C	C
130B	C	C
131	B	A
132A	A	A
132B	A	C
133A	C	C
133B	A	B
134A	C	C
134B	A	A
135A	A	A

[5196]

[5197]

135B	C	C
136A	A	A
136B	C	C
137A	c	C
137B	A	B
138	C	C
139	C	B
140	B	C
141	B	C
142	B	B
143	B	B
144	B	C
145	C	A
146	A	C
147	A	C
148	C	C
149	A	C
150	A	C
151	-	A
152	-	C
153A	C	C
153B	C	A
153C	A	A
154	A	B
155	A	C
156	B	C
157A	A	A
157B	A	C
158	A	C
159	B	A
160	A	C
161	-	A
162	-	A
163	A	A
164	A	A
165	C	B
166A	B	C
166B	A	A
167	A	C
168	B	C
169A	A	C
169B	A	A
170	A	A
171A	A	A
171B	A	C
172	A	B

[5198]

173	C	B
174	A	C
175	A	C
176	B	C
177	C	B
178	C	C
179A	A	B
179B	A	A
179C	C	C
179D	A	A
180A	B	C
180B	A	A
181A	A	B
181B	A	A
181C	A	A
181D	A	C
182	A	-
183A	A	A
183B	A	C
184	A	B
185	B	C
186	B	B
187	A	B
188	B	B
189	B	B
190	B	C
191	B	C
192	C	C
193	C	B
194	B	A
195A	C	C
195B	C	C
196A	A	C
196B	A	A
197	C	C
198	C	C
199	C	C
200	C	C
201	B	C
202	C	C
204	C	C
205	A	B
206A	C	C
206B	A	B
209A	A	B
209B	C	C

[5199]

210A	C	-
210B	A	-
210C	B	-
210D	C	-
211A	B	C
211B	A	C
215A	A	C
215B	C	C
216A	B	B
216B	C	C
217A	A	B
217B	C	C
218A	A	B
218B	C	C
219	C	C
220A	A	A
220B	C	C
221	B	C
222A	C	B
222B	C	C
223A	A	A
223B	C	C
224	C	C
225A	C	B
225B	C	C
226	C	C
227	B	C
228	C	C
229	C	C
230	C	C
231	C	C
233	B	C
234	B	C
235A	B	B
235B	C	C
236A	A	B
236B	C	C
237A	C	A
237B	C	C
238	A	C
239A	B	A
239B	A	A
240	A	B
241A	C	A
241B	A	A
242	C	C

243A	C	B
243B	C	C
244	C	C
245	C	C
246A	B	C
246B	B	A
247	C	C
248A	C	C
248B	A	C
249A	C	C
249B	B	C
250	C	C
251	B	C
252	C	C
253	B	C
254	B	C
255A	A	B
255B	C	C
256	C	C
257	B	C
258	C	C
259	C	C
260A	C	C
260B	A	B
261A	C	C
261B	A	A
262	C	C
263	C	B
264	C	C
265	C	B
266A	A	A
266B	C	C
267	C	C
268	B	C
269	C	C
270	B	C
271	C	C
272	C	C
273	B	C
274	C	C
275	C	C
276	B	C
277	A	C
278	C	C
279	C	C
280	C	C

[5200]

[5201]

281	C	C
282	C	C
283	C	C
284	C	C
285	C	C
286	C	C
287	C	C
288	C	C
289	C	C
290	C	C
291	C	C
292	C	C
293	B	C
294	A	C
295	B	B
296	A	A
297	A	B
299A		A
299B		B
300A		A
300B		A
301		A
302A		B
302B		B
303A		B
303B		A
304		B
305		B
306		A
307		A
308		B
309		B
310		A
311		A
312		A
313		B
314A		A
314B		B
315A		A
315B		A
315C		A
315D		B
315E		A
316A		B
316B		A
317A		B

317B		A
318A		A
318B		A
319		B
320		B
321		A
322		B
323		B
324		B
325		B
326		A
327		A
328		B
329		B
330		A
331		A
332		A
333		B
334		B
335		A
336A		A
336B		A
337		A
338		A
339		A
340		B
341		B
342		A
345		B
346		B
347		B
348A		A
348B		A
349		B
350		A
351		B
352		A
353		A
354		A
355		A
356		A
357		B
358		A
359		B
360A		A
360B		B

[5202]

360C		A
360D		A
361		A
362		A
363		A
364		A
365		A
366		A
367A		A
367B		A
368A		B
368B		A
369A		C
369B		B
370A		B
370B		A
371		B
372		B
373		B
374		B
375		B
376		A
377		B
378		A
379A		A
379B		A
379C		A
380		A
381A		A
381B		A
382		B
383		B
384		A
385A		B
385B		A

[5203]

[5204] **등가물 및 범위**

[5205] 청구항에서 단수형 관사는 반대로 지시되지 않거나 달리 문맥상 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 전부가 반대로 지시되지 않거나 달리 문맥상 명백하지 않는 한 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 이용되거나, 달리 관련되는 경우 충족된 것으로 간주된다. 본 개시내용은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 이용되거나, 달리 관련된 구현예를 포함한다. 본 개시내용은 그룹 구성원 중 하나 초과, 또는 전부가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 이용되거나, 달리 관련된 구현예를 포함한다.

[5206] 또한, 본 개시내용은 나열된 청구항 중 하나 이상으로부터 하나 이상의 제한, 요소, 절, 및 설명적 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변경, 조합, 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속된 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속된 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 예를 들어, 마쿠쉬 그룹 형식으로 목록으로 제시되는 경우, 요소의 각 하위그룹이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 그룹에서 제거될 수 있다. 일반적으로 본 개시내용, 또는 본 개시내용의 측면이 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 개시내용 또는 본 개시내용의 측면의 특정 구현예는 이러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나, 본질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순화의 목적을 위해, 이러한 구현예는 본원에서 같은 단어를 사용하여(*in haec verba*) 구체적으로 제시되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고 추가적인 요소 또는 단계의 포함을 허용하도록 의도된다는 점에 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 지시되지 않거나 달리 당업자의 맥락 및 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로 표현된 값은 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 본 개시내용의 상이한 구현예에서 명시된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를 범위의 하한 단위의 10분의 1까지 가정할 수 있다.

[5207] 본 출원은 다양한 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사, 및 다른 간생물을 지칭하며, 모두 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌이 있는 경우, 명세서가 우선한다. 게다가, 선행 기술 내에 속하는 본 개시내용의 임의의 특정 구현예는 임의의 하나 이상의 청구항에서 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 구현예는 당업자에게 알려진 것으로 간주되기 때문에, 구현예는 제외가 본원에 명확히 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 개시내용의 임의의 특정 구현예는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든 어떠한 이

유로든 임의의 청구항에서 제외될 수 있다.

[5208] 당업자는 일상적인 실험을 사용하지 않고 본원에 기재된 구체적 구현예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 구현예의 범위는 위의 설명에 제한되는 것으로 의도된 것이 아니라, 첨부된 청구항에 제시된 바와 같다. 당업자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 다음 청구항에 정의된 바와 같이 본 개시내용의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다.